

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **042926**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.04.05

(21) Номер заявки
202090888

(22) Дата подачи заявки
2018.09.29

(51) Int. Cl. **C07D 403/14** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЕ, ОБЛАДАЮЩЕЕ АКТИВНОСТЬЮ ПО ИНГИБИРОВАНИЮ ERK КИНАЗЫ, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 201710915493.5

(32) 2017.09.30

(33) CN

(43) 2021.01.27

(86) PCT/CN2018/108762

(87) WO 2019/062949 2019.04.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ШАНХАЙ ХАЙХЭ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.;
ШАНХАЙ ИНСТИТЮТ ОФ
МАТЕРИА МЕДИКА, ЧАЙНИЗ
АКЭДЕМИ ОФ САЙНСЕЗ (CN)**

(72) Изобретатель:

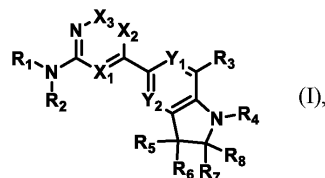
**Ли Лей, Чжен Мэйю, Хуан Йинь, Дин
Чжиэн, Чжан Чан, Хуан Мин, Тэн
Шуай, Шэн Нин, Чен Йи (CN)**

(74) Представитель:

Белков В.М. (RU)

(56) WO-A1-2017114510
WO-A1-2017125530
WO-A1-2017125534

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



в которой заместители определены в настоящем описании. Это соединение представляет собой ингибитор киназы ERK, например киназы ERK1 и/или ERK2. Изобретение также относится к применению указанного соединения и способам получения указанного соединения, а также к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

B1**042926****042926****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области фармацевтической химии. В частности, настоящее изобретение относится к новым соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, а также к фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения или их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны в качестве модуляторов киназы межклеточного сигнального пути (ERK), в частности в качестве ингибиторов киназ ERK, таких как киназы ERK1 и/или ERK2.

Уровень техники в отношении изобретения

Путь Ras-Raf-MEK-ERK представляет собой сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и регулирует множество функций, таких как пролиферация, дифференцировка и апоптоз клеток. Мутации этого пути присутствуют более чем в одной трети всех раковых заболеваний человека. Следовательно, узловые белки этого пути в последние годы стали горячей точкой для разработки направленных противораковых препаратов. Специфические ингибиторы B-Raf вемурафениб и дабрафениб были одобрены FDA США для лечения меланомы в 2011 и 2013 годах соответственно. Ингибитор MEK1/2 траметиниб был одобрен FDA США для лечения меланомы в 2013 году. Комбинация вемурафениба и ингибитора MEK кобиметиниба была одобрена FDA США для лечения мутантной меланомы B-Raf V600E или V600K в 2015 году. FDA также одобрило комбинацию дабрафениба и траметиниба для лечения мутантного B-Raf V600E немелкоклеточного рака легких в 2017 году. Однако существуют ограничения для ингибирования этих узлов, расположенных в начале сигнального пути. Опухоли могут быстро стать устойчивыми к ингибиторам B-Raf и MEK и механизмы устойчивости включают множество способов, таких как точечная мутация изменение мультимерной формы белков и изменение длины пептидной цепи белков. Это представляет собой серьезную проблему для разработки следующего поколения препаратов против Raf и MEK. Между тем, в качестве терминального ключевого узла МАРК активированная ERK может передавать внеклеточные сигналы к ядру клетки, способствовать фосфорилированию цитоплазматических белков-мишеней или регулировать активность других протеинкиназ, регулируя тем самым экспрессию генов. Это, несомненно, важно при разработке противоопухолевых препаратов. Особенно, когда большинство существующих нацеленных терапевтических средств МАРК в конечном итоге проявляют лекарственную устойчивость ингибиторы ERK, вероятно, станут более эффективными терапевтическими средствами, поскольку они менее склонны к выработке приобретенной лекарственной устойчивости. С момента открытия ERK в 1990-х годах было проведено много обширных и интенсивных исследований, но на сегодняшний день ингибиторы ERK не были одобрены для маркетинга в качестве фармацевтических препаратов. В настоящее время высокоселективный ингибитор ERK BVD-523 (уликсертиниб), проходящий фазу 2 клинических испытаний, находится на ведущем уровне во всем мире. В начале 2017 года сообщалось, что BVD-523 в дозе 600 мг дважды в день продемонстрировал приемлемую безопасность у пациентов и продемонстрировал длительную эффективность у пациентов с меланомой с мутацией NRAS и солидными опухолями с мутацией BRAF V600 и с мутациями, не являющимися мутацией V600 (включая меланому, мультиформную глиобластому, метастатический рак головного мозга, аденокарциному желчного пузыря, опухоль головы и шеи). Эти данные также подтверждают необходимость и возможность клинической разработки ингибиторов ERK.

В заключение, можно ожидать, что ингибиторы ERK по отдельности или в комбинации будут иметь широкие перспективы в области противоопухолевых лекарственных средств и в этой области необходима срочная разработка нового ингибитора ERK. В патентной заявке WO 2017/114510 A1 раскрыт ряд ингибиторов ERK, но авторы настоящей заявки обнаружили, что в указанной патентной заявке некото-



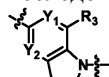
рые соединения, особенно те, которые имеют структуру , имеют плохую химическую стабильность и легко образуют примеси, особенно в щелочных условиях и такие свойства этих соединений создают определенные трудности при разработке лекарств; а некоторые соединения имеющие структуру

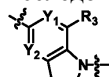


, где R представляет собой амино, карбоксил или амидо и т.д., хотя и активны в предварительных тестах *in vitro* имеют неудовлетворительные фармакокинетические параметры, что также создает определенные трудности при разработке лекарственных средств. Короче говоря, всесторонняя оценка (например, с точки зрения химической стабильности и/или фармакокинетических свойств и т.д.) показала, что некоторые соединения, раскрытые в патентной заявке WO 2017/114510 A1, создают определенные трудности при разработке лекарственных средств. Следовательно, существует необходимость поиска высокоселективных соединений с активностью по ингибированию ERK-киназы, которые лучше подходят для разработки лекарственных средств, путем их всесторонней оценки.

Описание изобретения

В результате многочисленных экспериментальных исследований изобретатели наконец обнаружили,



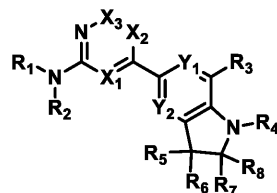
ли, что соединения, имеющие центральную структуру , где R₃ представляет собой галоген, незамещенный алкил, галоалкил, дейтерированный алкил и т.п., имели хорошую химическую стабиль-

ность, а также лучшую растворимость и способность к проникновению в клетку, и все они показали активность по ингибированию киназы ERK в ферментных и клеточных анализах, а также имели хорошие фармакокинетические параметры, поэтому они были особенно подходящими для разработки лекарственных средств.

Варианты осуществления изобретения

В одном из аспектов согласно настоящему изобретению предложены новые ингибиторы киназы ERK. В частности, согласно настоящему изобретению предложены следующие варианты осуществления:

Вариант осуществления 1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, рацемат или их фармацевтически приемлемая соль



(I)

где X_1 выбран из группы, состоящей из CR_{9a} и N;

X_2 представляет собой CR_{9b} ;

X_3 представляет собой CR_{9c} ;

Y_1 и Y_2 каждый независимо CH;

R_{9a} , R_{9b} и R_{9c} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C_{1-3} -алкила;

R_1 выбран из группы, состоящей из H и D;



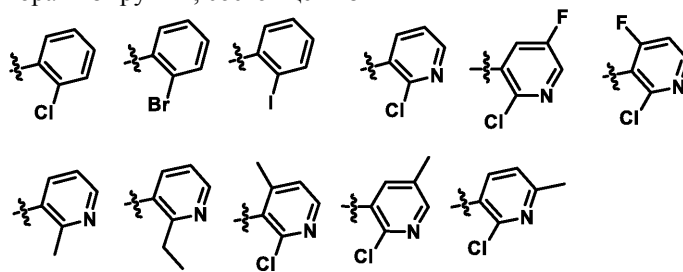
R_2 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  и необязательно замещенного 5-7-членного гетероарила, содержащего в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где указанные необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из D, $-CD_3$ и C_{1-6} -алкила;

R_3 представляет собой фтор;

R_4 представляет собой $-CO(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$; где m равно 1 и при этом

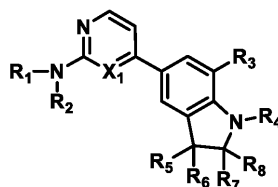
R_{10} и R_{11} каждый независимо представляет собой H; и

R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из



и каждый из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 каждый независимо выбран из группы, состоящей из -H, -D и C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного $-OC_{1-6}$ -алкилом.

Вариант осуществления 2. Соединение согласно варианту осуществления 1 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых указанное соединение представлено формулой Ie



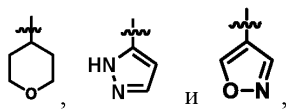
Ie

где X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 соответствуют определению в варианте осуществления 1.

Вариант осуществления 3. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых X_1 выбран из группы, состоящей из CH и CD.

Вариант осуществления 4. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых

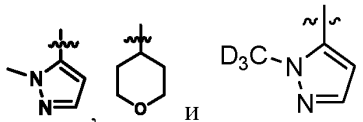
R_2 выбран из группы, состоящей из



которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, C₁₋₄алкила и -CD₃.

Вариант осуществления 5. Указанное соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых

R₂ выбран из группы, состоящей из



Вариант осуществления 6. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых каждый из R₅ и R₆ независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆алкила; и R₇ и R₈ каждый независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆алкила, необязательно замещенного -OC₁₋₆-алкилом.

Вариант осуществления 7. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых каждый из R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из группы, состоящей из -H, -CH₃ и -CH₂OCH₃.

Вариант осуществления 8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых R₅, R₆ и R₇ представляют собой H и R₈ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂OCH₃.

Вариант осуществления 9. Соединение согласно варианту осуществления 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, в которых

X₁ выбран из группы, состоящей из CH и CD;

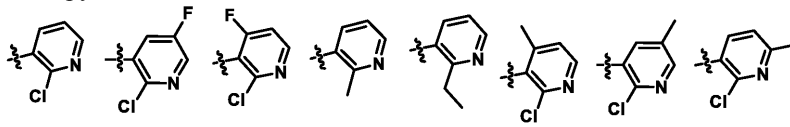
R₁ выбран из группы, состоящей из H и D;



R₂ представляет собой , необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, C₁₋₄алкил и -CD₃;

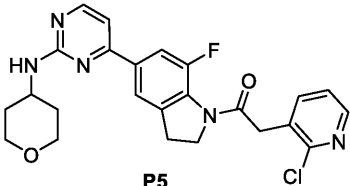
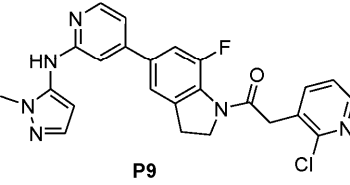
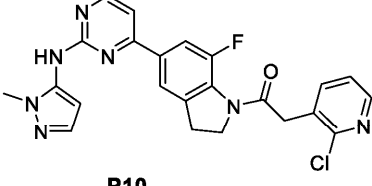
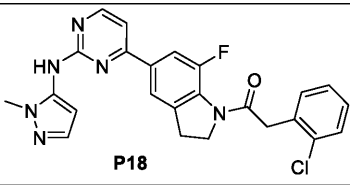
R₃ представляет собой фтор;

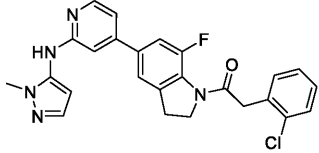
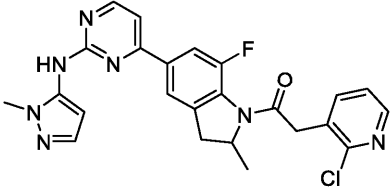
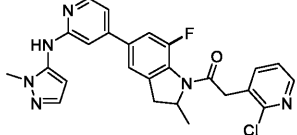
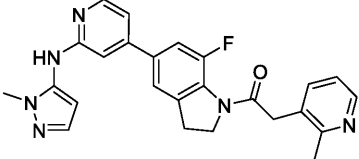
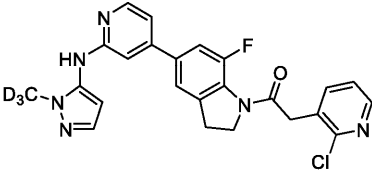
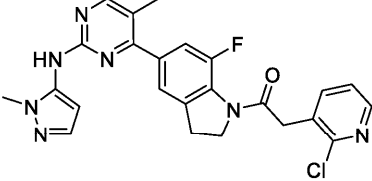
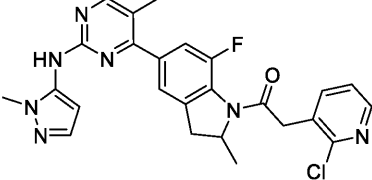
R₄ представляет собой -CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂, где m=1, каждый из R₁₀ и R₁₁ независимо представляет собой H, а R₁₂ выбран из группы, состоящей из

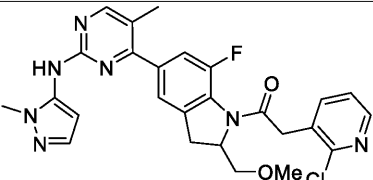
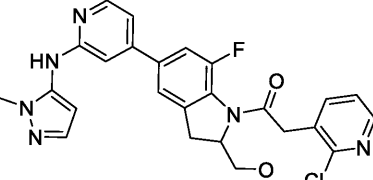
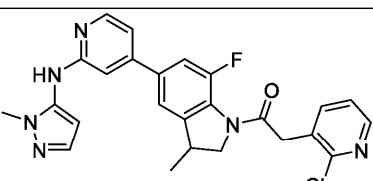
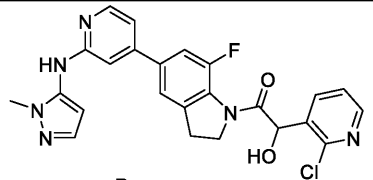


и каждый из R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из группы, состоящей из -H и -D.

Вариант осуществления 10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из

P5	 Chemical structure of compound P5: A 1,4-dihydroquinoline ring system with a fluorine atom at position 6 and a 2-(4-chloro-3-pyridyl)acetyl group at position 3. The quinoline nitrogen is substituted with a 4-(4-morpholin-4-ylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridine group. P5
P9	 Chemical structure of compound P9: A 1,4-dihydroquinoline ring system with a fluorine atom at position 6 and a 2-(4-chloro-3-pyridyl)acetyl group at position 3. The quinoline nitrogen is substituted with a 4-(4-methyl-1H-imidazol-2-ylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridine group. P9
P10	 Chemical structure of compound P10: A 1,4-dihydroquinoline ring system with a fluorine atom at position 6 and a 2-(4-chloro-3-pyridyl)acetyl group at position 3. The quinoline nitrogen is substituted with a 4-(4-methyl-1H-imidazol-2-ylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridine group. P10
P18	 Chemical structure of compound P18: A 1,4-dihydroquinoline ring system with a fluorine atom at position 6 and a 2-(4-chlorophenyl)acetyl group at position 3. The quinoline nitrogen is substituted with a 4-(4-methyl-1H-imidazol-2-ylphenyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridine group. P18

P31	
P32	
P16 (P42 и P43)	
P45	
P46	
P47	
P48	

P49	
P58	
P59	
P60	 P ₆₀

Вариант осуществления 11. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве медикамента для лечения опухоли или рака.

Вариант осуществления 12. Применение соединения согласно варианту осуществления 11 или его фармацевтически приемлемой соли, в котором указанные опухоль или рак выбраны из группы, включающей бластома, глиому, саркому, семинному, глиобластома, меланому, лейкоз и миелоидные или лимфоидные злокачественные новообразования, плоскоклеточный рак, рак легких, рак кожи, кератоканциному, фолликулярную карциному, волосатоклеточный лейкоз, рак щёчной полости, рак глотки, рак губы, рак языка, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак пищевода, рак гортани, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, малый рак кишечника, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак мочеполовой системы, билиарный рак тракта, аденокарциному желчного пузыря, рак щитовидной железы, папиллярный рак, рак эндометрия, рак матки, рак слюнной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак яичек, рак вульвы, рак брюшины, рак анального канала, рак полового члена, рак кости, множественную миелому, В-клеточную лимфому, рак центральной нервной системы, рак мозга, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания, такие как истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, такой как первичный миелофиброз, острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию (CML).

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, включающая новые соединения, указанные выше, применения новых соединений, указанных выше и способы лечения с использованием новых соединений, указанных выше:

Вариант осуществления 13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Вариант осуществления 14. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с киназой межклеточного сигнального пути (ERK).

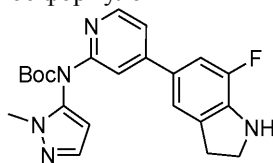
Вариант осуществления 15. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве продукта, такого как ингибитор киназы межклеточного сигнального пути (ERK).

Вариант осуществления 16. Нетерапевтический способ ингибирования активности киназы межклеточного сигнального пути (ERK), включающий приведение в контакт эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли с киназой ERK, вызывая таким образом ингибирование указанной киназы ERK.

В другом аспекте согласно настоящему изобретению предложены интермедиаты (например, интер-

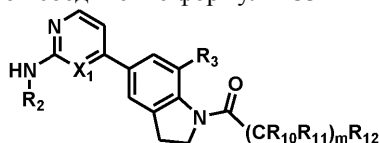
медиаты 1-82, в частности интермедиат 25, раскрытый в настоящем описании) и способы (например, способы, показанные на фиг. 1-4, в частности способ, показанный на Фигуре 3) получения новых соединений, указанных выше:

Вариант осуществления 17. Соединение t-бутил (4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пирозол-5-ил)карбамат, представленное формулой



или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль.

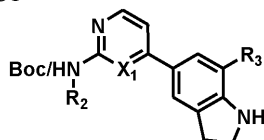
Вариант осуществления 18. Способ получения соединения формулы (I) согласно варианту осуществления 1 или его стереоизомера, рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы C3



C3

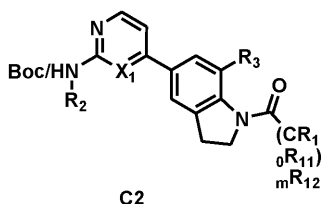
где X_1 , R_2 , R_3 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и m определены в варианте осуществления 1, включающий стадии:

(a) введения соединения формулы C1'



C1'

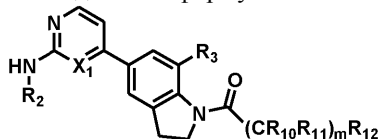
и соединения $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_m\text{R}_{12}$ в реакцию амидного связывания с получением соединения формулы C2



C2

и (b)удаления защитной Boc-группы соединения формулы.

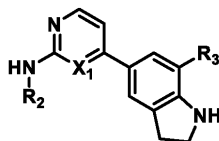
Вариант осуществления 19. Способ получения соединения формулы (I) согласно варианту осуществления 1 или его стереоизомера, рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, при этом соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы C3



C3

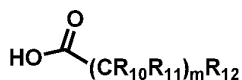
где X_1 , R_2 , R_3 , R_{10} , R_{11} , R_{12} и m такие, как это определено в п. 1, включающий стадии:

(a) введения соединения формулы C1



C1

и соединения



в реакцию амидного сочетания.

Вариант осуществления 20. Способ согласно варианту осуществления 18 или 19, в котором реакцию амидного связывания осуществляют в присутствии конденсирующего агента и основания в инертном растворителе.

Вариант осуществления 21. Способ согласно варианту осуществления 18, в котором удаление защитной группы осуществляют в присутствии кислоты в инертном растворителе.

Вариант осуществления 22. Способ согласно варианту осуществления 20, в котором инертный растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, тетрагидрофурана, метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, N-метил-2-пирролидона или их комбинации.

Вариант осуществления 23. Способ согласно варианту осуществления 20, в котором конденсирующий агент представляет собой один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из 1-гидроксилбензотриазола (HOBt), 1-гидроксил-7-азобензотриазола (HOAT), бензотриазол-1-илокситрипирролидино-фосфония гексафторфосфата (PyBOP), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 1,1-карбонилдиимидазола (CDI), 1-пропилфосфонового ангидрида (T₃P), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорида (EDC-HCl), N,N-дициклогексилкарбодиимида (DCC), уксусного ангидрида, ацетилхлорида, оксалилхлорида, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HATU) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (HBTU).

Вариант осуществления 24. Способ согласно варианту осуществления 20, в котором основанием является одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из триэтиламина, DIPEA, пиридина, 2,4-диметилпиридина, NaOH, KOH, LiOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄ или K₃PO₄.

Вариант осуществления 25. Способ согласно варианту осуществления 18 или 19, в котором реакцию амидного связывания осуществляют при температуре от комнатной до нагревания с обратным холодильником в течение 0,5-24 ч.

Вариант осуществления 26. Способ согласно варианту осуществления 21, в котором кислотой является одна или более кислоты, выбранная из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, трифторуксусной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты и фосфорной кислоты.

Вариант осуществления 27. Способ согласно варианту осуществления 18, в котором удаление защитной группы осуществляют при температуре от -10 до 80°C в течение 0,5-24 ч.

Определения.

Следующие термины и символы, использованные в настоящей заявке, имеют значения, описанные ниже, если иное не следует из контекста.

Чёрточка ("."), которая находится не между двумя буквами или символами, означает точку присоединения заместителя. Например, -O(C₁₋₃алкил) означает C₁₋₃алкил, который присоединен к остальной молекуле через атом кислорода. Однако, когда указанная точка присоединения заместителя очевидна специалисту в данной области техники, например для галогенового заместителя, указанная чёрточка "." может быть опущена.

Когда какая-либо группа содержит волнистую линию "~~~~", указанная волнистая линия означает точку присоединения указанной группы к остальной молекуле.

В настоящем тексте термин "алкил" относится к неразветвлённой или разветвлённой цепи насыщенного одновалентного углеводородного радикала, имеющего от 1 до 8 атомов углерода, такого как от 1 до 6 атомов углерода, такого как от 1 до 4 атомов углерода, такого как 1, 2 или 3 атома углерода. Например, "C₁₋₈алкил" относится к алкилу, имеющему от 1 до 8 атомов углерода. Аналогично, "C₁₋₄алкил" относится к алкилу имеющему от 1 до 4 атомов углерода и "C₁₋₃алкил" относится к алкилу имеющему от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкила включают метил ("Me"), этил ("Et"), n-пропил ("n-Pr") изопропил ("i-Pr"), n-бутил ("n-Bu") изобутил ("i-Bu"), sec-бутил ("s-Bu"), t-бутил ("t-Bu") и т.д., но не ограничиваются ими. Используется ли термин "алкил" отдельно или как часть другой группы, такой как галоалкил, алкокси и т.д., применяется это определение.

В настоящем тексте термин "алкенил" относится к неразветвлённой или разветвлённой цепи одновалентного углеводородного радикала, имеющего от 2 до 8 атомов углерода, такого как от 2 до 6 атомов углерода, например 2, 3 или 4 атома углерода и содержащего одну или более, например 1, 2 или 3, двойные связи углерод-углерод (C=C). Например, "C₂₋₆алкенил" означает алкенил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и содержащий 1 или 2, предпочтительно 1, двойные связи углерод-углерод. Аналогично, "C₂₋₃алкенил" означает алкенил, имеющий от 2 до 3 атомов углерода и содержащий 1 двойную связь углерод-углерод. Примеры алкенила включают этенил, 2-пропенил и 2-бутенил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "алкинил" относится к неразветвлённой или разветвлённой цепи одновалентного углеводородного радикала имеющего от 2 до 8 атомов углерода, такого как от 2 до 6 атомов углерода, такого как от 2 до 4 атомов углерода и содержащего одну или более, например 1, 2 или 3, тройные связи углерод-углерод (C≡C). Например, "C₂₋₆алкинил" относится к алкинилу имеющему от 2 до 6 атомов углерода и содержащему 1 или 2, предпочтительно 1, тройные связи углерод-углерод. Аналогично, "C₂₋₃алкинил" относится к алкинилу имеющему от 2 до 3 атомов углерода и содержащему 1 трой-

ную связь углерод-углерод. Примеры алкинила включают этинил, 2-пропинил и 2-бутинил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "алкокси" относится к группе -О-алкил, где алкил как определено выше. Например, "C₁₋₈алкокси" относится к -О-C₁₋₈алкилу, т.е. алкокси имеющему от 1 до 8 атомов углерода. Аналогично, "C₁₋₃алкокси" относится к -О-C₁₋₃алкилу, т.е. алкокси имеющему от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкокси включают метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, t-бутокси, пентокси и гексокси и т.д., но не ограничиваются ими. Используется ли термин "алкокси" отдельно или как часть другой группы, применяется это определение.

В настоящем тексте термин "гало" или "галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I), предпочтительно к фтору и хлору, наиболее предпочтительно к фтору.

В настоящем тексте термин "галоалкил" относится к алкилу, определённого в настоящем описании, в котором один или более атомов водорода, например, 1, 2, 3, 4 или 5 атомов водорода, замещены галогеном и в котором более одного атома водорода замещены атомами галогена, при этом указанные атомы галогена могут быть одинаковыми или различными друг от друга. Примеры галоалкила включают -CF₃, -CHF₂ и -CH₂CF₃ и т.д., но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "гидроксил" относится к группе -ОН.

В настоящем тексте термин "меркапто" относится к группе -SH.

В настоящем тексте термин "циано" относится к группе -CN.

В настоящем тексте термин "карбоксил" относится к группе -C(O)ОН и также может быть обозначен как -COOH.

В настоящем тексте термин "карбонил" относится к группе -C(O)- и также может быть обозначен как -CO-.

В настоящем тексте термин "водород" относится к группе -H.

В настоящем тексте символ "D" относится к дейтерию.

В настоящем тексте термин "амино" относится к группе -NH₂.

В настоящем тексте термин "алкиламино" или "моно-алкиламино" относится к группе алкил-NH-, при этом алкил - это алкил как определено в настоящем описании.

В настоящем тексте термин "ди-алкиламино" относится к группе (алкил)₂-N-, при этом алкил - это алкил как определено в настоящем описании.

В настоящем тексте термин "алкилкарбонил" относится к алкилу, присоединённому к другой группе через карбонил, т.е. алкил-C(O)-, при этом алкил - это алкил как определено в настоящем описании.

В настоящем тексте термин "алкоксикарбонил" относится к алкокси, присоединённому к другой группе через карбонил, т.е. алкокси-C(O)-, при этом алкокси - это алкокси, как определено в настоящем описании.

В настоящем тексте термин "оксо" относится к группе =O.

В настоящем тексте термин "нитро" относится к группе -NO₂.

В настоящем тексте термин "циклоалкил" относится к насыщенному, одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному радикалу, имеющему от 3 до 12 атомов углерода в кольце, от 3 до 8 атомов углерода в кольце, от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Например, "C₃₋₈циклоалкил" относится к циклоалкилу, имеющему от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Аналогично, "C₃₋₆циклоалкил" относится к циклоалкилу, имеющему от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "циклоалкенил" относится к циклоалкилу, определённого в настоящем описании, содержащему одну или более двойных связей, например, 1, 2, 3 или 4 двойных связи, кольцо которого не является ароматическим. Например, "C₃₋₈циклоалкенил" относится к циклоалкенилу, имеющему от 3 до 8 атомов углерода в кольце. Аналогично, "C₃₋₆циклоалкенил" относится к циклоалкенилу имеющему от 3 до 6 атомов углерода в кольце.

Примеры циклоалкенила включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "гетероцикл" или "гетероциклический" или "гетероцикл" относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим, насыщенным и частично ненасыщенным неароматическим кольцам имеющим от 3 до 20 атомов в кольце, например, от 3 до 12 атомов в кольце, от 3 до 8 атомов в кольце, от 3 до 6 атомов в кольце, которые содержат по меньшей мере один атом углерода в дополнение к от 1 до 4, от 1 до 3, 1 или 2, 1, гетероатому, выбранному из группы, состоящей из O, S и N. В одном примере, указанный "гетероцикл" или "гетероциклический" или "гетероцикл" является моноциклическим и имеет от 3 до 8 атомов в кольце, например 3, 4, 5 или 6 атомов в кольце, который содержит по меньшей мере один атом углерода в дополнение к от 1 до 4, от 1 до 3, 1 или 2, 1 гетероатому, выбранному из группы, состоящей из O, S и N. В одном примере, указанный "гетероцикл" или "гетероциклический" или "гетероцикл" содержит 0, 1, 2 или 3 двойные связи. Любой из гетероатомов азота или серы может быть необязательно окислен (например, NO, SO, SO₂) и любой гетероатом азота может быть необязательно четвертичным (например, [NR₄]⁺Cl⁻, [NR₄]⁺OH⁻). Гетероцикл, имеющий от 3 до 8

атомов в кольце, также относится к просто 3-8 членному гетероциклилу и гетероциклил, имеющий другое количество атомов углерода, может быть обозначен аналогичным образом. Примеры гетероциклила включают оксиранил, азиридинил, тирианил, азетидинил, оксетанил, тиэтанил, 1,2-дителиэтан, 1,3-дителиэтан, пирролидинил (пирролидин-1-ил, пирролидин-2-ил, пирролидин-3-ил), дигидро-1Н-пирролил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил (например, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидрофуран-4-ил), дигидротииенил, тетрагидротииенил имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил (например, пиперазин-1-ил, пиперазин-2-ил, пиперазин-3-ил, пиперазин-4-ил) изохинолинил, тетрагидроизохинолинил, морфолинил (например, морфолино (т.е. морфолин-1-ил), морфолин-2-ил, морфолин-3-ил), тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил (например, тетрагидропиранин-2-ил, тетрагидропиранин-3-ил, тетрагидропиранин-4-ил), гексагидротииопиранил, гексагидропиримидил, оксазитанил, тиазинанил, тиоксантил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, азепенил, оксазепанил, диазепанил, 1,4-диазепанил, диазепенил, тиазепенил, тиазепанил, тетрагидротииопиранил, оксазолидинил, тиазолидинил изотиазолидинил, 1,1-диоксоизотиазолидинил, оксолидинил имидазолидинил, 4,5,6,7-тетрагидро[2Н]индазол, тетрагидробензимидазол, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]имидазол, 1,6-дигидроимидазо[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридинил, тиазинил, оксазинил, тиадиазинил, оксадиазинил, дитиазинил, диоксазинил, оксатиазинил, тиатриазинил, оксатриазинил, дитиадиазинил имидазолинил, дигидропиримидил, тетрагидропиримидинил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил индолинил, тииопиранил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиримидинонил, пиримидиндионил, пиримидин-2,4-дионил, пиперазинонил, пиперазиндионил, пиразолидинил имидазолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3,6-дизазабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 2-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, 8-азабицикло[2.2.2]октанил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептанил, азаспиро[3.5]нонанил, азаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]декан-2-онил, азаспиро[5.5]ундеканил, тетрагидроиндолил, октагидроиндолил, тетрагидроизоиндолил, тетрагидроиндазол, 1,1-диоксогексагидротииопиранил, но не ограничиваются ими. Примеры 5-членного гетероциклила, содержащего атом серы или кислорода и от 1 до 3 атомов азота, следующие: тиазол, включая тиазол-2-ил и тиазол-2-ил N-оксид; тиадиазол, включая 1,3,4-тиадиазол-5-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил; оксазол, такой как оксазол-2-ил; и оксадиазол, такой как 1,3,4-оксадиазол-5-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил. Примеры 5-членного гетероциклила, содержащего от 2 до 4 атомов азота включают: имидазол, такой как имидазол-2-ил; триазол, такой как 1,3,4-триазол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-5-ил; и тетразол, такой как 1Н-тетразол-5-ил. Примеры бензо-конденсированного 5-членного гетероциклила следующие: бензоксазол-2-ил, бензотиазол-2-ил и бензимидазол-2-ил. Примеры 6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 атомов азота и необязательно атомов серы или кислорода следующие: пиридинил, такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил и пиридин-4-ил; пиримидинил, такой как пиримидин-2-ил и пиримидин-4-ил; триазинил, такой как 1,3,4-триазин-2-ил и 1,3,5-триазин-4-ил; пиридазинил, в частности пиридазин-3-ил; и пиразинил. Дополнительными примерами гетероциклила являются пиридин N-оксид и пиридазин N-оксид, а также пиридинил, пиримидин-2-ил, пиримидин-4-ил, пиридазинил и 1,3,4-триазин-2-ил.

В настоящем тексте термин "гидроксилалкил" относится к алкилам, замещенным гидроксильной группой, т.е. -алкил-ОН, при этом алкил - это алкил как определено в настоящем описании. Примеры указанных групп включают гидроксиметил, гидроксилэтил (такой как 2-гидроксилэтил, 1-гидроксилэтил), гидроксилпропил (такой как 1-гидроксилпроп-2-ил, 1-гидроксилпроп-3-ил, 1-гидроксилпроп-1-ил и т.д.), гидроксилбутил (такой как 4-гидроксилбут-2-ил и т.д.), но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "арил" относится к карбоциклическому углеводородному радикалу, состоящему из одного кольца или конденсированных колец, при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и имеющим от 6 до 14 атомов углерода в кольце, от 6 до 12 атомов углерода в кольце, от 6 до 10 атомов углерода в кольце. Примеры арилов включают фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил инденил, предпочтительно фенил и нафтил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте термин "гетероарил" относится к моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу, имеющему 5, 6 или 7 атомов в кольце, такого как радикалу имеющему 6 атомов в кольце и содержащему один или более, например 1, 2 или 3, например 1 или 2, гетероатомов в кольце, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S (например, N) в указанном кольце, с остальными атомами в кольце, являющимися атомами углерода; и бициклическому ароматическому углеводородному радикалу, имеющему от 8 до 12 атомов в кольце, например имеющему 9 или 10 атомов в кольце и содержащему один или более, например, 1, 2, 3 или 4, например, 1 или 2, гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S (например, N) в указанном кольце, с остальными атомами в кольце, являющимися атомами углерода, при этом по меньшей мере одно из указанных колец является ароматическим.

Когда общее количество атомов S и O в указанной гетероарильной группе превышает 1, эти гетероатомы не являются соседними друг с другом.

Указанная гетероарильная группа также включает группы, в которых указанный гетероатом N

представляет собой N-оксид, такой как пиримидинил N-оксиды.

В некоторых вариантах реализации указанный выше гетероарил, в котором указанный гетероатом(ы) в кольце(ах) представляет собой атом(ы) N, называется в настоящем описании как "азотсодержащий гетероарил". Указанный азотсодержащий гетероарил также включает гетероарилы, в которых указанный N гетероатом представлен N-оксидом, таким как пиридил N-оксиды. Например, указанный азотсодержащий гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил имеющий 5 атомов в кольце и содержащий 1 или 2 гетероатома N в указанном кольце, с оставшимися атомами в кольце, являющимися атомами углерода; и в качестве другого примера, указанный азотсодержащий гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, имеющий 6 атомов в кольце и содержащий 1, 2 или 3 гетероатома в указанном кольце, оставшимися атомами в кольце, являющимися атомами углерода.

Примеры гетероариллов включают пиридил (такой как пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, пиридин-5-ил, пиридин-6-ил), пиридил N-оксид; пиазинил; пиримидинил; пиазолил (такой как пиазол-5-ил, пиазол-1-ил, пиазол-2-ил, пиазол-3-ил, пиазол-4-ил); имидазолил; оксазолил; изоксазолил; тиазолил; изотиазолил; тиadiaзолил; тетразолил; триазолил; тиенил; фурил; пиранил; пирролил; пиридазинил; бензо[d]тиазолил; бензодиоксолил, такой как бензо[d][1,3]диоксолил; бензоксазолил, такой как бензо[d]оксазолил; имидазопиридил, такой как имидазо[1,2-a]пиридил; триазолопиридил, такой как [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридил и [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридил; индазолил, 2Н-индазолил; пирролопиримидинил, такой как пирроло[3,4-d]пиримидинил, 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинил; пиазолопиримидинил, такой как пиазоло[1,5-a]пиримидинил; тетразолопиридил, такой как тетразоло[1,5-a]пиридил; бензотиенил; бензофурил; бензоимидазолинил; индолил; индолинил; пуринил, такой как 9Н-пуринил и 7Н-пуринил; хинолинил; изохинолинил; 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил; и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинил, но не ограничиваются ими.

Примеры указанных азотсодержащих гетероариллов включают пирролил; пиазолил; имидазолил; пиридил; пиазинил; пиримидинил, пиримидинил N-оксид; пиридазинил; пирролопиримидинил, такой как пирроло[3,4-d]пиримидинил, 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидинил; пуринил, такой как 9Н-пуринил и 7Н-пуринил; хинолинил; индолил; и индазолил, но не ограничиваются ими.

В настоящем тексте "арил" или "ароматический" соответствуют правилу Хюккеля, когда количество π -электронов равно $4n+2$ и n равно нулю или любому положительному целому числу вплоть до 6.

В настоящем тексте термин "необязательный" или "необязательно" означает, что описанный ниже образец заместителя, событие или обстоятельство может возникнуть или может не возникнуть и что настоящее описание включает случаи, когда указанный образец заместителя встречается и случаи, когда это не так. Например, "необязательно замещенный алкил" включает как "незамещенный алкил", так и "замещенный алкил", определённый в настоящем описании. В отношении любой группы, включающей один или более заместителей, специалистам в данной области техники будет понятно, что такие группы не предназначены для введения каких-либо заместителей или образцов заместителей, которые являются стерически непрактичными, химически неправильными, синтетически невыполнимыми и или по своей сути нестабильными.

В настоящем тексте термин "замещенный" или "замещенный (чем-либо)" означает, что один или более атомов водорода у указанного атома или группы замещены одним или более заместителями, выбранными из указанной группы заместителей, при условии, что нормальная валентность указанного атома не превышена. Когда заместителем является "оксо" (т.е. =O), то два водорода у одного атома atom замещены указанным заместителем "оксо". Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к химически правильному и стабильному соединению. Химически правильное и стабильное соединение означает соединение, которое достаточно стабильно, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси для идентификации химической структуры указанного соединения и впоследствии быть использовано в рецептуре, имеющей по меньшей мере одну практическую применимость. Например, в случаях, когда указанные заместители специально не указаны, термин "замещенный" или "замещенный (чем-либо)" используемый в настоящем описании, означает, что один или более атомов водорода у указанного атома или группы независимо замещены одним или более, например, 1, 2, 3 или 4 заместителями независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия (D), гало, -ОН, меркапто, циано, -CD₃, -C₁-C₆-алкила (предпочтительно -C₁₋₃алкила), C₂-C₆-алкенила, C₂-C₆-алкинила, циклоалкила (предпочтительно 3-8 членного циклоалкила), арила, гетероциклила (предпочтительно 3-8 членного гетероциклила), гетероарила, арил-C₁-C₆-алкил-, гетероарил-C₁-C₆-алкил-, C₁-C₆-галоалкил-, -OC₁-C₆-алкила (предпочтительно -OC₁-C₃-алкила), -OC₂-C₆-алкенила, -OC₁-C₆-алкилфенила, -C₁-C₆-алкил-ОН (предпочтительно -C₁-C₄-алкил-ОН), -C₁-C₆-алкил-SH, -C₁-C₆-алкил-O-C₁-C₆-алкила, -OC₁-C₆-галоалкила, -NH₂, -C₁-C₆-алкил-NH₂ (предпочтительно -C₁-C₃-алкил-NH₂), -N(C₁-C₆-алкил)₂ (предпочтительно -N(C₁-C₃-алкил)₂), -NH(C₁-C₆-алкил) (предпочтительно -NH(C₁-C₃-алкил)), -N(C₁-C₆-алкил)(C₁-C₆-алкилфенил), -NH(C₁-C₆-алкилфенил), нитро, -C(O)-ОН, -C(O)OC₁-C₆-алкила (предпочтительно -C(O)OC₁-C₃-алкила), -CONR_iR_{ii} (где R_i и R_{ii} выбраны из группы, состоящей из H, D и C₁₋₆алкила, предпочтительно C₁₋₃алкила), -NHC(O)(C₁-C₆-алкил), -NHC(O)(фенил), -N(C₁-C₆-алкил)C(O)(C₁-C₆-алкил), -N(C₁-C₆-алкил)C(O)(фенил), -C(O)C₁-C₆-алкила, -C(O)гетероарила (предпочтительно -C(O)-5-7 членного гетероарила -C(O)C₁-C₆-алкилфенила, -C(O)C₁-C₆-галоалкила,

-OC(O)C₁-C₆-алкила (предпочтительно -OC(O)C₁-C₃-алкила), -S(O)₂-C₁-C₆-алкила, -S(O)-C₁-C₆-алкила, -S(O)₂-фенила, -S(O)₂-C₁-C₆-галоалкила, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆-алкил), -S(O)₂NH(фенил), -NHS(O)₂(C₁-C₆-алкил), -NHS(O)₂(фенил) и -NHS(O)₂(C₁-C₆-галоалкил), при этом указанный алкил, циклоалкил, фенил, арил, гетероцикл и гетероарил каждый необязательно дополнительно содержит один или более заместителей, выбранных из группы, состоящей из гало, -OH, -NH₂, циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, C₁-C₄-алкила, C₁-C₄-галоалкил-, -OC₁-C₄-алкила, -C₁-C₄-алкил-OH, -C₁-C₄-алкил-O-C₁-C₄-алкила, -OC₁-C₄-галоалкила, циано, нитро, -C(O)-OH, -C(O)OC₁-C₆-алкила, -CON(C₁-C₆-алкил)₂, -CONH(C₁-C₆-алкил), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₆-алкил), -NH(C₁-C₆-алкил)C(O)(C₁-C₆-алкил), -SO₂(C₁-C₆-алкил), -SO₂(фенил), -SO₂(C₁-C₆-галоалкил), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₆-алкил), -SO₂NH(денил), -NHSO₂(C₁-C₆-алкил), -NHSO₂(фенил) и -NHSO₂(C₁-C₆-галоалкил). Когда или группа замещена более чем одним заместителем, указанные заместители могут быть одинаковыми или разными.

В настоящем тексте термин "фармацевтически приемлемый" означает нетоксичный, биологически переносимый и пригодный для введения субъекту.

В настоящем тексте термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли присоединения основания или кислоты к соединению формулы (I), которая является нетоксичной, биологически переносимой и пригодной для введения субъекту. Указанная "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения кислоты, образованные указанным соединением формулы (I) с неорганической кислотой, такие как гидрохлорид, гидробромид, карбонат, бикарбонат, фосфат, сульфат, сульфит, нитрат и т.п., а также с органической кислотой, такие как формат, ацетат, малат, малеат, фумарат, тартрат, сукцинат, цитрат, лактат, метансульфонат, p-толуолсульфонат, 2-гидроксиэтансульфонат, бензоат, салицилат, стеарат и соли с алкан-дикарбоновыми кислотами формулы HOOC-(CH₂)_n-COOH (где n равно 0-4) и т.д., но не ограничиваются ими. Также, "фармацевтически приемлемая соль" включает соли присоединения основания, образованные указанным соединением формулы (I), содержащим кислотную группу с фармацевтически приемлемыми катионами, такими как натрий, калий, кальций, алюминий, литий и аммоний.

Дополнительно, если соединение, раскрытое в настоящем описании, получено в виде кислотно-аддитивной соли, свободное основание может быть получено подщелачиванием раствора кислотно-аддитивной соли. И наоборот, если продукт представляет собой свободное основание, кислотно-аддитивная соль, в частности фармацевтически приемлемая кислотно-аддитивная соль, может быть получена путем растворения свободного основания в подходящем растворителе и обработки раствора кислотой в соответствии с обычными процедурами получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Специалисты в данной области смогут без излишнего экспериментирования определить ряд синтетических методов, которые используются для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Указанные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде сольватов. Термин "сольваты" означает соединение с добавкой растворителя, который содержит стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя. Если растворителем является вода, образовавшийся сольват представляет собой гидрат, а когда растворителем является спирт, образовавшийся сольват представляет собой алкогولات. Гидраты образуются сочетанием одной или более молекул воды с одной молекулой вещества, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H₂O. Такая комбинация может образовывать один или более видов гидратов, например гемигидрат, моногидрат и дигидрат.

В настоящем тексте термин "пролекарство" относится к активному или неактивному соединению, которое будет химически модифицировано с образованием соединения согласно настоящему изобретению за счет физиологических эффектов *in vivo*, таких как гидролиз, метаболизм и т.п., при введении субъекту. Пригодность и методы, используемые для приготовления и использования пролекарства, хорошо известны специалистам в данной области. Типичными пролекарствами являются, например, сложные эфиры свободных карбоксильных кислот, S-ацильные производные тиолов и O-ацильные производные спиртов или фенолов. Подходящими пролекарствами являются, как правило, фармацевтически приемлемые производные сложных эфиров, которые превращаются в физиологических условиях путем сольволиза в исходную карбоксильную кислоту, например сложные эфиры низших алкилов, сложные эфиры циклоалкилов, сложные эфиры низших алкенилов, бензиловые сложные эфиры, моно- или ди-замещенные сложные эфиры низших алкилов, такое как ω-(амино, моно- или ди-низший алкил амино, карбоксил, низший алкоксикарбонил) - сложные эфиры низших алкилов, α-(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или ди-низший алкиламинокарбонил)-сложные эфиры низших алкилов, например, пивалоилоксиметиловый эфир и подобный ему, которые являются общепринятыми в данной области техники.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что некоторые соединения формулы (I) могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, существовать в виде двух или более стереоизмерических форм. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как отдельные стереоизомеры (например, энантимеры, диастеремеры) и их смеси в любой пропорции, такие как рацемат и, при необходимости, как таутомеры и геометрические изомеры.

В настоящем тексте термин "стереоизомер" относится к соединениям, которые имеют одинаковый химический состав, но различаются пространственным расположением атомов или групп. Стереои́зотопы включают энантиомеры, диастереомеры, конформеры и т.п.

В настоящем тексте термин "энантиомер" относится к двум стереоизомерным соединениям, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные изображения друг друга.

В настоящем тексте термин "диастереомер" относится к стереоизомерам, которые имеют два или более хиральных центра и молекулы которых не являются зеркальным отображением друг друга. Диастереомеры имеют разные физические свойства, например, точки плавления, точки кипения, спектральные свойства или биологическую активность. Смеси диастереомеров могут быть разделены с помощью аналитических процедур высокого разрешения, таких как электрофорез и хроматография, такая как ВЭЖХ.

Сtereoхимические определения и условные обозначения, используемые в настоящем описании, следуют из S.P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; и Eliel, E. и Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоско-поляризованного света указанным соединением, при этом (-) или l означают, что указанное соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти стереоизомеры идентичны, за исключением того, что они являются зеркальным отображением друг друга. Конкретный стереоизомер также может называться энантиомер, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесью энантиомеров в соотношении 50:50 относится к форме рацемической смеси или рацемату, что может происходить там, где не было стереоселекции или стереоспецифичности химической реакции или процесса. Термины "рацемическая смесь" и "рацемат" относятся к эквимолярной смеси двух энантиомерных соединений, лишенной оптической активности.

Рацематы могут использоваться как таковые или могут быть разделены на их индивидуальные изомеры. В результате разделения можно получить stereoхимически чистые соединения или смеси, обогащенные одним или несколькими изомерами. Способы разделения изомеров хорошо известны. (Allinger N.L. и Eliel E.L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) и включают физические методы, такие как хроматография с использованием хирального адсорбента. Индивидуальные изомеры могут быть получены в хиральной форме из хиральных предшественников. В качестве альтернативы отдельные изомеры могут быть химически отделены от смеси путем образования диастереоимических солей с хиральной кислотой (например, индивидуальные энантиомеры 10-камфорсульфоновой кислоты, камфорной кислоты, α -бромкамфорной кислоты, винной кислоты, диацетилвинной кислоты, яблочной кислоты, пирролидон-5-карбоксилловой кислоты и т.п.), фракционной кристаллизации солей, а затем высвобождения одного или обоих разделенных оснований, необязательно повторение процесса с тем, чтобы получить одно или оба основания, по существу, свободные от другого основания, т.е. формы имеющей оптическую чистоту, например, по меньшей мере 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 99,5% от массы желаемого стереоизомера. В качестве альтернативы рацематы могут быть ковалентно связаны с хиральным соединением (вспомогательным) для получения диастереомеров, которые могут быть разделены хроматографией или фракционной кристаллизацией, после чего указанное хиральное вспомогательное вещество удаляют химически, в результате чего получают чистые энантиомеры, как известно специалистам в данной области техники.

В настоящем тексте термин "конформер" относится к изомеру, образованному из-за различного пространственного положения атома или группы вокруг одинарной связи в молекуле ковалентного соединения, такой как конформер полукресла и конформер конверта цикlopentана.

В настоящем тексте термин "таутомер" или "таутомерная форма" относится к структурным изомерам с различной энергией, которые могут взаимно превращаться, преодолевая низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) включают взаимопревращения посредством миграции протона, такие как кето-енольная изомеризация и имин-енаминная изомеризация. Валентные таутомеры включают взаимопревращения путем реорганизации некоторых связывающих электронов.

В настоящем тексте термин "геометрический изомер" представляет собой изомер, образующийся из-за неспособности двойной связи или одинарной связи элементов кольца углерода свободно вращаться и также известный как цис- и транс-изомер. Цис-изомер возникает, когда заместители расположены на одной стороне плоскости, а транс-изомер возникает, когда заместители расположены на противоположной стороне плоскости.

В настоящем тексте термины "лечить" или "лечение" заболевания относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, субъекту имеющему заболевание или имеет симптом за-

болевания, с целью излечения, облегчения изменения, вылечивания, улучшения или влияния на заболевание или симптомы заболевания. В некоторых вариантах реализации указанным заболеванием является рак.

В настоящем тексте термины "предотвращать", "предотвращение" или "профилактика" заболевания относятся к введению одного или более фармацевтических веществ, в частности соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, субъекту, который имеет предрасположенность к указанной болезни, с целью предотвращения развития болезни у субъекта. В некоторых вариантах реализации указанное заболевание представляет собой заболевание, связанное с киназой ERK, такой как киназа ERK1 и/или ERK2. В других вариантах реализации указанное заболевание представляет собой заболевание, связанное с высокой экспрессией или высокой активностью киназы ERK, такой как киназа ERK1 и/или ERK2. В других вариантах реализации указанным заболеванием является рак или опухоль.

В настоящем тексте термины "рак", "карцинома" и "опухоль" относятся к физиологическому состоянию, обычно характеризующемуся нерегулируемой пролиферацией клеток у млекопитающих. Примеры рака включают бластому, глиому, саркому, семинному, глиобластому, меланому, лейкоз и миелоидные или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный рак эпителия) и рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), аденокарциному легких и плоскоклеточный рак легких. Дополнительные виды рака включают рак кожи, кератокарциному, фолликулярную карциному, волосатоклеточный лейкоз, рак щёчной полости, рак глотки, рак губы, рак языка, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак пищевода, рак гортани, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, малый рак кишечника, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак мочеполовой системы, билиарный рак тракта, аденокарциному желчного пузыря, рак щитовидной железы, папиллярный рак, рак эндометрия, рак матки, рак слюнной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак яичек, рак вульвы, рак брюшины, рак анального канала, рак полового члена, рак кости, множественную миелому, В-клеточную лимфому, рак центральной нервной системы, рак мозга, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина. Примеры также включают миелопролиферативные заболевания, такие как истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, такой как первичный миелофиброз, острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию (CML).

Термины "обработка", "приведение в контакт" и "взаимодействие" в контексте химической реакции означают добавление или смешивание двух или более реагентов в соответствующих условиях для получения указанного и/или целевого продукта. Следует понимать, что реакция, приводящая к указанному и/или целевому продукту, не обязательно может происходить непосредственно в результате комбинации двух первоначально добавленных реагентов, т.е. в смеси могут образовываться один или более интермедиатов, которые в конечном итоге приводят к образованию указанного и/или целевого продукта.

В настоящем тексте термин "эффективное количество" относится к количеству, достаточному для того, чтобы в целом вызвать положительный эффект у субъекта. Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению может быть определено обычными методами (такими как моделирование исследования с увеличением дозы или клинические испытания) и с учетом традиционных факторов влияния (таких как способ введения, фармакокинетика указанного соединения, тяжесть и течение заболевания история болезни пациента, состояние здоровья и реакция на лекарства).

Термин "ингибирование", "ингибиторный" или "ингибирующий" указывает на снижение базовой активности биологической активности или процесса. Термин "ингибирование активности ERK" или "ингибирующий активность ERK" относится к снижению активности ERK как прямой или косвенной реакции на присутствии соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в настоящем документе, по сравнению с активностью ERK в отсутствие соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли. Снижение активности может быть связано с прямым взаимодействием соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, с ERK или из-за взаимодействия соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, описанной в данном документе, с одним или более другими факторами, которые, в свою очередь, влияют на активность ERK.

В настоящем тексте термин "субъект" относится к млекопитающим и немлекопитающим. Млекопитающие означает любого представителя класса млекопитающих, включая людей, приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и другие виды человекообразных обезьян и нечеловекообразных обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи; домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки; лабораторных животных, включая грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки; и тому подобное, но не ограничиваясь ими. Примеры немлекопитающих включают птиц и т.п., но не ограничиваются ими. Термин "субъект" не означает конкретный возраст или пол. В некоторых вариантах реализации указанный субъект представляет собой человека.

Как правило, термин "примерно" используется в настоящем описании для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с отклонением в 20%.

Технические и научные термины, используемые в данном документе и специально не определенные, имеют значение, обычно понятное специалистам в данной области, к которой относится настоящее изобретение.

Общие методы синтеза.

Указанное соединение формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением или стереоизомеры, рацемат, геометрический изомер, таутомер, пролекарство, гидрат, сольват или его фармацевтически приемлемая соль, могут быть приготовлены различными методами, включая методы, указанные ниже, приведенные в качестве примеров в Примерах или аналогичными им методами. Пригодные общие схемы синтеза показаны ниже. Подходящие условия реакции для каждой стадии реакции известны специалистам в данной области техники. Исходные материалы для препарата коммерчески доступны или могут быть получены с использованием методов, указанных ниже или аналогичных им или хорошо известных специалистам в данной области техники. Переменные в общих формулах имеют то же значение, что и выше, если не указано иное.

Общие методы синтеза для получения соединения согласно изобретению показаны на фиг. 1-4.

на фиг. 1 показана общая схема А синтеза для синтеза соединения согласно изобретению;

на фиг. 2 показана общая схема В синтеза для синтеза соединения согласно изобретению;

на фиг. 3 показана общая схема С синтеза для синтеза соединения согласно изобретению;

на фиг. 4 показана общая схема D синтеза для синтеза соединения согласно изобретению.

Их этих схем хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп (например, amino, гидроксил и карбоксил) используются, когда необходимо, в соответствии с общими принципами или химией для предотвращения нежелательных химических реакций. Защитные группы обрабатывают в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 5th Edition, Wiley, New York 2014.). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с использованием методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Выбор процесса, условий реакции и последовательности выполнения должны быть выполнены в соответствии с получением соединений формулы (I).

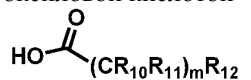
Примеры аминозащитных групп включают карбаматы, амиды, алкильные и арильные группы имины, а также многие производные N-гетероатома, которые могут быть удалены для восстановления желаемой аминной группы. Специфическими аминозащитными группами являются Pmb (п-метоксибензил), Boc (т-бутилоксикарбонил), Fmoc (9-флуоренилметилоксикарбонил) и Cbz (карбобензилокси). Дополнительные Примеры этих групп указаны в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Примеры гидроксил-защитных групп включают группы тетрагидропиранилокси, бензоил, ацетокси, карбамоилокси, бензил и силилэфиры (например, TBS, TBDPS). Дополнительные Примеры этих групп указаны в T. W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999.

Примеры защитных карбоксигрупп включают сложноэфирные группы и гетероциклильные группы. Сложноэфирные производные группы карбоксилловой кислоты можно использовать для блокирования или защиты группы карбоксилловой кислоты, в то время как проводят реакции с другими функциональными группами указанного соединения. Примеры таких сложноэфирных групп включают замещенный арилалкил, включая замещенные бензилы, такой как 4-нитробензил, 4-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, 2,4-диметоксибензил, 2,4,6-триметоксибензил, 2,4,6-триметилбензил, пентаметилбензил, 3,4-метилendioксибензил; алкил или замещенный алкил сложные эфиры такой как метил, этил, т-т-амил или т-амил, трифенилметил (тритил), 4-метокситритил, 4,4'-диметокситритил, 4,4',4'-триметокситритил, 2-фенилпроп- 2-ил; тиосложные эфиры такой как т-бутил тиоэфир; силил сложные эфиры такой как триметилсилил сложные эфиры, т-бутилдиметилсилил сложные эфиры (TBSO) и т.п. Другие примеры этих групп указаны в T.W. Greene и P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 5th Edition, Wiley, New York, 2014.

Специалистам в данной области техники будет понятно, присутствует ли стереоцентр в указанном соединении формулы (I). Соответственно, когда желательно получение соединения в виде одного энантиомера или диастереомера, его можно получить либо путем стереоспецифического синтеза, либо путем разделения конечного продукта или любого подходящего интермедиата. Разделение конечного продукта интермедиатов или исходных материалов можно проводить с использованием любого подходящего метода известного в данной области. См., например, E.L. Eliel, S.H. Wilen и L.N. Mander, "Stereochemistry of Organic Compounds" (Wiley-Interscience, 1994).

В методах, указанных на фиг. 3 и варианте 20, получение соединения C2 достигается реакцией амидного сочетания соединения C1 с карбоксилловой кислотой



Предпочтительно, реакцию амидного сочетания осуществляют в инертном растворителе. Более предпочтительно, реакцию амидного сочетания осуществляют в присутствии агента и основания в инертном растворителе.

Инертный растворитель предпочтительно выбран из группы, включающей этилацетат, тетрагидрофуран, метилтетрагидрофуран, ацетонитрил, диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, N-метил-2-пирролидона или их комбинации.

Один или более конденсирующий агент предпочтительно выбран из группы, состоящей из 1-гидроксилбензотриазола (HOBT), 1-гидроксил-7-азобензотриазола (HOAT), бензотриазол-1-илокситрипирролидино-фосфония гексафторфосфата (PyBOP), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (BOP), 1,1-карбонилдиимидазола (CDI), 1-пропилфосфонового ангидрида (T3P), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорида (EDC-HCl), N,N-дициклогексилкарбодиимида (DCC), уксусного ангидрида, ацетилхлорида, оксалилхлорида, O-(7-азобензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (HATU) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (HBTU) и более предпочтительно T3P.

Одно или более основание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из триэтиламина, DIPEA, пиридина, 2,4-диметилпиридина, NaOH, KOH, LiOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄ или K₃PO₄; и более предпочтительно DIPEA.

Предпочтительно, реакция амидного сочетания осуществляется при температуре от комнатной температуры до нагревания с обратным холодильником.

Предпочтительно, реакции амидного сочетания осуществляют в течение 0,5-24 ч.

В способах на фиг. 3 и варианте 20, когда соединение C2 защищено Boc, соединение C2 может быть подвергнуто снятию защиты, в результате чего получают соединение C3.

Предпочтительно, снятие защиты осуществляют в инертном растворителе. Инертный растворитель предпочтительно выбирают из группы, состоящей из этилацетата, тетрагидрофурана, метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, N-метил-2-пирролидона или их комбинации.

Предпочтительно, снятие защиты осуществляют в присутствии кислоты. Кислота предпочтительно выбрана из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, трифторуксусной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты и фосфорной кислоты.

Предпочтительно, указанное снятие защиты осуществляют при температуре от -10 до 80°C.

Предпочтительно, указанное снятие защиты осуществляют в течение 0,5-24 ч.

Применение и назначение.

Соединения согласно настоящему изобретению пригодны для лечения заболевания, ассоциированного с киназой ERK, такой как ERK1 и/или ERK2 киназы, например заболевание, ассоциированное с высокой экспрессией или высокой активностью киназы ERK, такой как ERK1 и/или ERK2 киназы, такое как опухоль и рак. Более конкретно, указанные опухоль и рак выбраны из группы, включающей, например, бластома, глиому, саркому, семинному, глиобластома, меланому, лейкоз и миелоидные или лимфоидные злокачественные новообразования. Более конкретные примеры рака включают плоскоклеточный рак (например, плоскоклеточный рак эпителия) и рак легких, включая мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких (NSCLC), аденокарциному легких и плоскоклеточный рак легких. Дополнительные виды рака включают рак кожи, кератокарциному, фолликулярную карциному, волосатоклеточный лейкоз, рак щёчной полости, рак глотки, рак губы, рак языка, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак пищевода, рак гортани, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, малый рак кишечника, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак мочеполовой системы, билиарный рак тракта, аденокарциному желчного пузыря, рак щитовидной железы, папиллярный рак, рак эндометрия, рак матки, рак слюнной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак яичек, рак вульвы, рак брюшины, рак анального канала, рак полового члена, рак кости, множественную миелому, В-клеточную лимфому, рак центральной нервной системы, рак мозга, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина. Примеры также включают миелолифферативные заболевания, такие как истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, такой как первичный миелофиброз, острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию (CML).

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться субъекту в виде фармацевтической композиции, которая необязательно может содержать одно или более фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить различными известными способами, включая пероральное, ректальное, внутривенное, внутрижелудочное, внутримышечное, интраназальное, внутрикожное, подкожное и аналогичные пути введения. В частности, предпочтительны пероральное интраназальное и парентеральное введения. В зависимости от пути введения требуются различные фармацевтические препараты и для некоторых из них может потребоваться нанесение защитного покрытия на лекарственный препарат для предотвращения

разложения соединений согласно настоящему изобретению, например, в пищеварительном тракте.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть составлены в виде сиропа, раствора для инфузии или инъекции, спрея, таблетки, капсулы, пастилки, липосомы, суппозитория и т.п.

Наиболее предпочтительные фармацевтические формы для введения соединения согласно настоящему изобретению, это формы, подходящие для инъекционного использования и они включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. Во всех случаях конечный раствор или форма дисперсии должны быть стерильными и жидкими. Обычно такой раствор или дисперсия включает растворитель или дисперсионную среду, например водные буферные растворы, например биосовместимые буферы, этанол, полиол, такой как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль их подходящие смеси, поверхностно-активные вещества или растительные масла. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть включены в липосомы, в частности для парентерального введения. Липосомы обеспечивают преимущество увеличенного периода полужизни в кровотоке по сравнению со свободным лекарственным средством и более продолжительного, более равномерного высвобождения заключенного в липосому лекарственного средства.

Стерилизация инфузионных или инъекционных растворов может выполняться любыми методами известными в данной области техники, включая, помимо прочего, добавление консервантов, таких как антибактериальные или противогрибковые агенты, например парабены, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота или тимеросал. Кроме того, изотонические агенты, такие как сахара или соли, в частности, хлорид натрия, могут быть включены в растворы для инфузии или инъекции.

Производство стерильных растворов для инъекций согласно настоящему изобретению достигается путем включения соответствующего соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными ингредиентами, перечисленными выше, как требуется, с последующей стерилизацией. В результате чего полученные растворы сушат в вакууме или лиофилизируют по мере необходимости. Предпочтительными разбавителями согласно настоящему изобретению являются вода, физиологически приемлемые буферы, физиологически приемлемые буферные солевые растворы или солевые растворы. Предпочтительными носителями являются масло какао и витебесол.

Вспомогательные вещества, которые можно использовать с различными фармацевтическими формами соединения согласно настоящему изобретению, могут быть выбраны из следующих неограничивающего списка:

а) связующие вещества, такие как лактоза, маннитол, кристаллический сорбит, двухосновные фосфаты, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, поливинилпирролидон и т.п.;

б) смазывающие вещества, такие как стеарат магния, тальк, стеарат кальция, стеарат цинка, стеаровая кислота, водородное растительное масло, лейцин, глицериды и стеарилфумараты натрия,

с) разрыхлители, такие как крахмал, кроскармеллоза, натрий-мэтилцеллюлоза, агар, бентонит, альгиновая кислота, карбоксиметилцеллюлоза, поливинил, пирролидон и тому подобное.

В одном варианте реализации препарат предназначен для перорального применения и содержит один или более или все следующие ингредиенты: прежелатинизированный крахмал, тальк, повидон К30, кроскармеллоза натрия, стеарил фумарат натрия, желатин, диоксид титана, сорбит, моносодовый цитрат, ксантановая камедь, диоксид титана, ароматизатор, бензоат натрия и сахарин натрия.

В одном варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят интраназально, их можно вводить в форме ингалятора сухого порошка или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, гидрофтор-алкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134A TM) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227EA TM), диоксида углерода или другого подходящего газа. Контейнер под давлением, насос, спрей или небулайзер могут содержать раствор или суспензию соединения согласно настоящему изобретению, например, с использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество, например, сорбитан триолеат.

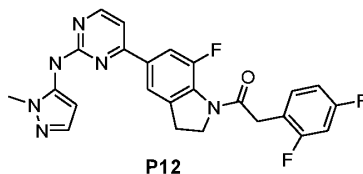
Типичная дозировка соединения согласно настоящему изобретению составляет от 0,001 до 1000 мг/кг веса тела/день. Суточная доза может вводиться в виде однократной дозы или в виде нескольких разделенных доз. Соответствующая дозировка определяется лечащим врачом, в зависимости от типа и тяжести заболевания, которое лечат, состояния здоровья и истории болезни пациента, сопутствующего лекарственного средства, конкретного вводимого соединения и путь введения. При желании дозировка соединения согласно настоящему изобретению может выходить за пределы указанного диапазона доз.

Понятно, что в рамках настоящего изобретения технический признак, определенный в отдельных технических решениях выше, может быть объединен с техническим признаком, в частности описанным ниже (например, в примерах), для формирования нового или предпочтительного технического решения. Такие технические решения не повторяются по отдельности в данном документе из-за объема заявки.

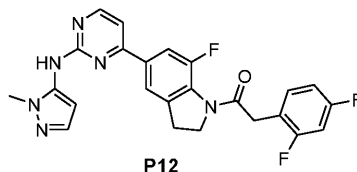
При расхождении между химическим названием любого соединения по изобретению и его форму-

лой следует использовать формулу, если только указанная формула не является явно неправильной.

Как будет ясно специалистам в данной области техники, для простоты в структурных формулах некоторых соединений согласно настоящему изобретению явным образом изображены не все углерода водорода. Когда атом углерода или азот в соединении имеет свободную валентность, это означает, что водород, явно не изображенный, присутствует там. Например, указанное соединение из примера P12 представлено формулой



ниже, при этом один атом водорода у атома азота между пиримидиновым кольцом и пиразольным кольцом опущен. Специалисты в данной области могут понять, что указанная формула представляет то же соединение, что и формула



Краткое описание фигур

На фиг. 1 показана общая схема синтеза А для синтеза соединения согласно настоящему изобретению, где отдельные переменные определены в настоящем описании;

на фиг. 2 показана общая схема синтеза В для синтеза соединения согласно настоящему изобретению, где отдельные переменные определены в настоящем описании;

на фиг. 3 показана общая схема синтеза С для синтеза соединения согласно настоящему изобретению, где отдельные переменные определены в настоящем описании;

на фиг. 4 показана общая схема синтеза D для синтеза соединения согласно настоящему изобретению, где отдельные переменные определены в настоящем описании.

Примеры

Следующие ниже примеры представлены просто для иллюстрации настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие рамки настоящего изобретения.

Экспериментальные процедуры в следующих примерах, в которых не указаны конкретные условия, можно проводить в обычных условиях для таких реакций или в условиях, рекомендованных производителями. Если не указано иное, проценты и части указаны по массе.

Материалы и реагенты, используемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными, если не указано иное.

В следующих примерах спектры ^1H -ЯМР записаны с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса Bluker AVHD 400 МГц или Bluker AVHD 500 МГц, спектры ^{13}C -ЯМР записаны с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса Bluker AVHD 500 МГц или Bluker AVHD 600 МГц, с химическим сдвигом, указанным в δ (ppm); масс-спектры записаны с использованием масс-спектрометров Waters СВЭЖХ H-Class+QDa (ESI) и Agilent 1260_6120 (ESI); и препаративное разделение ВЭЖХ на обращенной фазе выполнено с использованием полностью автоматизированной системы Waters с УФ-детекцией (колонка Xbridge Prep C185 мкм OBD).

Сокращения, использованные в примерах, имеют следующие значения:

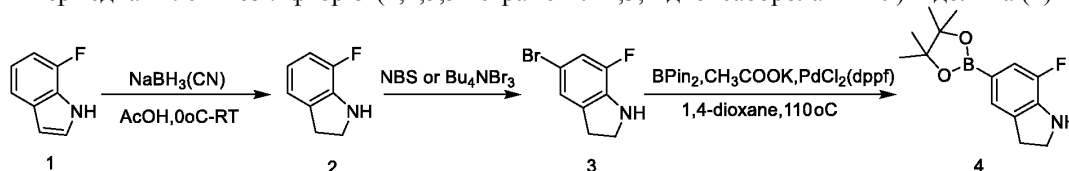
<i>i</i> PrOH	изопропанол
EtOH	этанол
DCM, ДХМ	дихлорметан
TFA или CF_3COOH	трифторуксусная кислоты
MeOH	метанол
NaOH	гидроксид натрия
HCl	водород хлорид или соляная кислота
TEA	триэтиламин
Raney Ni	никель Ренея
диоксан	диоксациклогексан
NaNH	гидрид натрия
H_2O	вода
Pd/C	палладий/уголь
H_2	водород (газ)

N ₂	азот (газ)
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуния гексафторфосфат
DMFA, ДМФА	N,N-диметилформамид
THF, ТГФ	тетрагидрофуран
Boc ₂ O	ди- <i>t</i> -бутил дикарбонат
Boc	<i>t</i> -бутоксикарбонил
NBS	N-бромсукцинимид
NCS	N-хлорсукцинимид
NIS	N-йодсукцинимид
MeCN или CH ₃ CN	ацетонитрил
DIPEA или DIEA	N,N-диизопропилаэтиламин
NaBH ₄	борогидрид натрия
AcOH	уксусная кислоты
Ac ₂ O	уксусный ангидрид
AcCl	ацетилхлорид
NaBH ₃ CN или NaBH ₃ (CN)	цианоборогидрид натрия
K ₂ CO ₃	карбонат калия
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
LiAlH ₄	алюмогидрид лития
Pd(dppf)Cl ₂ или PdCl ₂ (dppf)	1,1'-бис(дифенилфосфо)ферроцен]палладий (II) дихлорид
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид
KOAc	ацетат калия
Fumaronитрил	фумаронитрил
P(<i>n</i> Bu) ₃	три- <i>n</i> -бутилфосфин
LDA	диизопропиламид лития
LiOH	гидроксид лития
MeI	йодометан
EtI	йодэтан
(CH ₂ O) _n	параформ
HCO ₂ H или FA	муравьиная кислота
CH ₃ COCN	ацетилхлорид
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
CH ₃ COOK или AcOK	ацетат калия
<i>t</i> -BuONa	<i>t</i> -бутоксид натрия
DMSO	диметилсульфоксид
ч	ч (час)
мин	минута
DMAP	4-диметиламинопиридин
к. темп.	комнатная температура
T ₃ P	1-пропилфосфоновый ангидрид

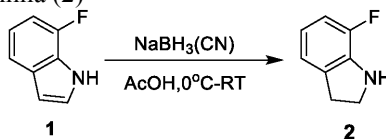
DMEA	N,N-диметилэтаноламин
POCl ₃	оксихлорид фосфора
°C	градусы Цельсия
EA	этилацетат
Bu ₄ NBr ₃	тетра-н-бутиламмоний трибромид
CuI	йодид меди
Mg	магний
Py	пиридин
TLC, ТСХ	тонкослойная хроматография
LCMS, ЖХМС	жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
TBS	t-бутилдиметилсилан
TBSCl	t-бутилдиметилсилил хлорид
BPin ₂	бис(пинаколато)дибор
PE, ПЭ	петролейный эфир
MW	микроволновый
DEA	диэтиламин
HEP	н-гептан
IPA	изопропанол
HEX	н-гексан

Синтез промежуточных соединений.

Интермедиат 4: синтез 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолина (4)

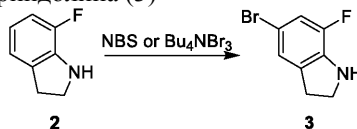


Стадия 1. Синтез 7-фториндолина (2)



В сухую 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 1 (5000 мг, 37 ммоль) и AcOH (30 мл) и порциями добавляли NaBH₃CN (5813 мг, 92,49 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции, определяемого по данным ТСХ на пластинке, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и устанавливали pH 9 с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом, сушили и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат/петролейный эфир = от 1/50 до 1/10), в результате чего получали Интермедиат 2 7-фториндолин (4,0 г, беловатое твёрдое вещество). Выход: 78,4%. ЖХМС: m/z 138,1 (M+H).

Стадия 2. Синтез 5-бром-7-фториндолина (3)



Метод I.

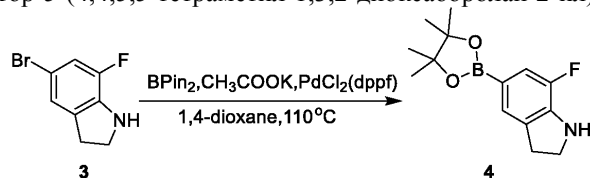
NBS (5,2 г, 29,19 ммоль) медленно добавляли в раствор промежуточного соединения 2 (4,0 г, 29,19 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) в сухую 50 мл круглодонную колбу при 0°C. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором (100 мл×1), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:8), в результате чего получали Интермедиат 3 (5,0 г, светло-фиолетовое вещество). Выход: 80,6%. ЖХМС: m/z 215,9 (M+H).

Метод II.

В 100 мл колбу в водяной бане со льдом добавляли соединение 2 (9,8 г, 0,072 моль) и дихлорметан

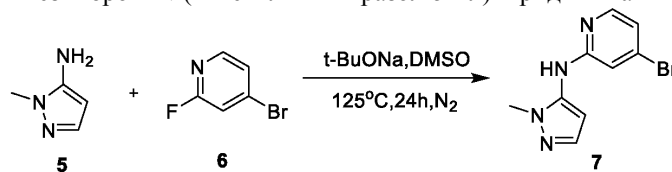
(100 мл) и порциями добавляли тетра-п-бутиламмоний трибромид (34,5 г, 0,072 моль). Смесь оставляли нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (50 мл×4). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:15), в результате чего получали 5-бром-7-фториндолин 3 (9,5 г, беловатое твердое вещество). ЖХМС: m/z 215,9 (M+H).

Стадия 3. Синтез 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолина (4)



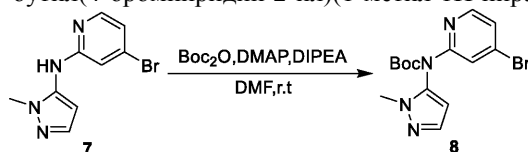
В сухую 50 мл одногорлую колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 3 (600 мг, 2,777 ммоль), бис(пинаколато)дифтор (1410 мг, 5,554 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (243 мг, 0,333 ммоль), ацетат калия (545 мг, 5,554 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл). Смесь продували азотом три раза и нагревали до 110°C при перемешивании в атмосфере газообразного азота в течение 3 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (EA/PE = 2-10%), в результате чего получали Интермедиат 4, 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-индол (600 мг, желтое твердое вещество). Выход: 82,1%. Чистота: примерно 90%. ЖХМС: m/z 264,1 (M+H).

Интермедиат 7: синтез 4-бром-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиридин-2-амин (7)



В сухую 250 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 6 (4,2 г, 23,86 ммоль), Соединение 5 (2,8 г, 28,83 ммоль), t-бутоксид натрия (4,6 г, 47,8 ммоль) и ДМСО (60 мл). Указанную смесь продували три раза и перемешивали при кипячении с обратным холодильником при 125°C в течение 24 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл×3), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), а затем сушили и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (петролейный эфир:этилацетат = 3:7), в результате чего получали Интермедиат 7 (2,1 г, светло-желтое твердое вещество). Выход: 40%. ЖХМС: m/z 253,0/255,0 (M+H).

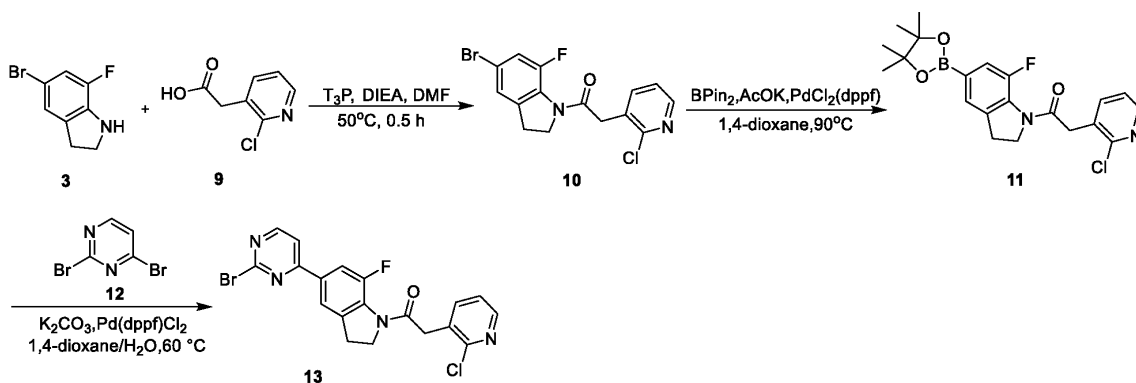
Интермедиат 8: синтез 1-бутил(4-бромпиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (8)



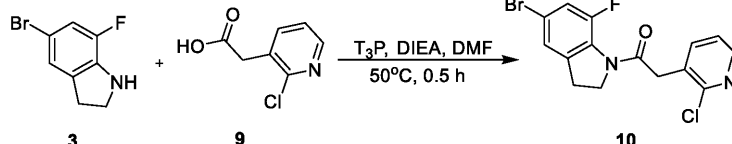
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 7 (500 мг, 1,976 ммоль), DMAP (67 мг, 0,593 ммоль), DIPEA (766 мг, 5,928 ммоль) и ДМФА (5 мл). После растворения при перемешивании при комнатной температуре медленно добавляли Boc₂O (1299 мг, 5,928 ммоль) и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат/петролейный эфир = 15/85 - 70/30), в результате чего получали Интермедиат 8 (626 мг, светло-желтое твердое вещество). Выход: 88%. ЖХМС:

m/z 352,9 (M+H).

Интермедиат 13: синтез 1-(5-(2-бромпиридин-4-ил)-7-фториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (13)

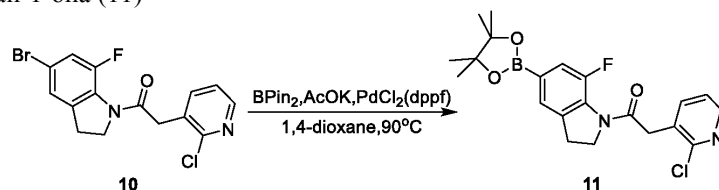


Стадия 1. Синтез 1-(5-бром-7-фториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (10)



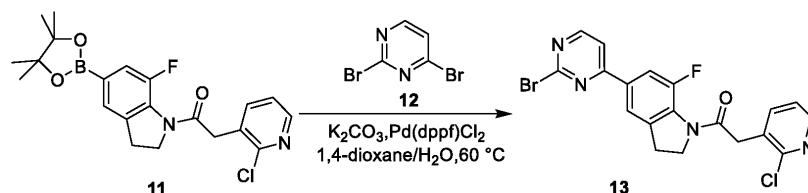
В сухую 250 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли N,N-диметилформамид (10 мл) интермедиат 3 (1,7 г, 0,0079 моль), соединение 9 (1,23 г, 0,007 моль) и N,N-диизопропилаэтиламин (3,69 г, 0,028 моль). Смесь продували азотом три раза и медленно нагревали до 50°C . Добавляли 1-пропилфосфоновый ангидрид (56 мл, 50% раствор в этилацетате) и оставляли реагировать в течение 0,5 ч. После завершения реакции определяемого по данным ТСХ, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток вливали в ледяную воду для осаждения. Твердое вещество отфильтровывали, в результате чего получали Интермедиат 10 (2,7 г, бледно-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 93%. ЖХМС: m/z 368,8/370,8 (M+H).

Стадия 2. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (11)



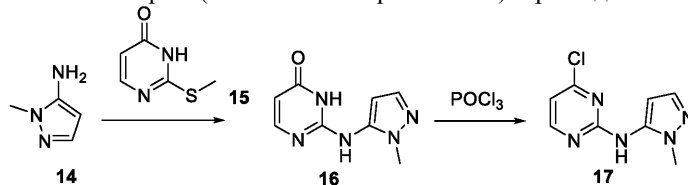
В сухую 100 мл круглодонную колбу добавляли Интермедиат 10 (2 г, 0,0054 моль), бис(пинаколато)дифторбор (2,0 г, 0,0079 моль), ацетат калия (1,59 г, 0,016 моль) и 1,4-диоксан (36 мл). Смесь продували азотом один раз и добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (442 мг, 0,0005 моль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали Интермедиат 11 (1,5 г, бледно-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 68%. ЖХМС: m/z 417,1 (M+H).

Стадия 3. Синтез 1-(5-(2-бромпиримидин-4-ил)-7-фториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (13)

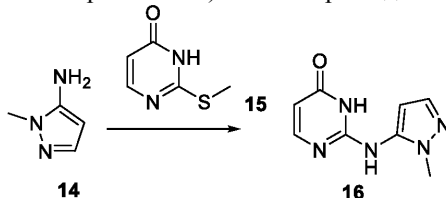


В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 11 (200 мг, 0,48 ммоль), 2,4-дибромпиримидин (126 мг, 0,53 ммоль), карбонат калия (200 мг, 1,44 ммоль), (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II)дихлорид (70 мг, 0,096 ммоль) и смешанный растворитель из 1,4-диоксана и воды (4:1, 10,0 мл). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:1), в результате чего получали продукт 13 (140 мг, светло-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 65,0%. ЖХМС: m/z 446,8 (M+H).

Интермедиат 17: синтез 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (17)

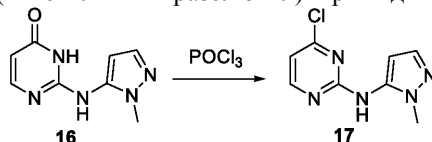


Стадия 1. Синтез 2-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино-пиримидин-4(3H)-она (16)



В сухую 50 мл круглодонную колбу добавляли соединение 14 (7,8 г, 80 ммоль), соединение 15 (5,72 г, 40 ммоль) и триметилюксусную кислоту (28,6 г). Смесь медленно нагревали до 150°C при перемешивании и оставляли реагировать в течение 40 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и к ней добавляли 30 мл дихлорметана и 5 мл метанола для полного растворения указанной реакционной смеси, после чего добавляли силикагель. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем с системой элюции (дихлорметан:метанол = 3:2) давало Интермедиат 16 (5 г, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 65,8%. ЖХМС: m/z 191,9 (M+H).

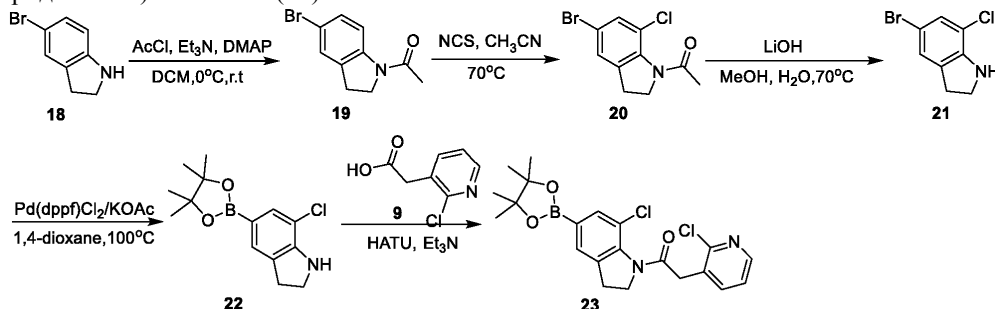
Стадия 2. Синтез 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (17)



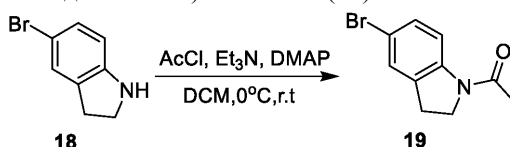
В сухую 250 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 16 (5 г, 26,1 ммоль), оксихлорид фосфора (10 мл, 109,2 ммоль) и ацетонитрил (100,0 мл). Указанную реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, реакцию останавливали добавлением 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×2), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 3:2), в результате чего получали Интермедиат 17 (2,9 г, бледно-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 53,7%. ЖХМС: m/z 209,9 (M+H).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 8,27 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,53 (br, 1H), 7,48 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 6,28 (d, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,77 (s, 3H).

Интермедиат 23: синтез 1-(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (23)



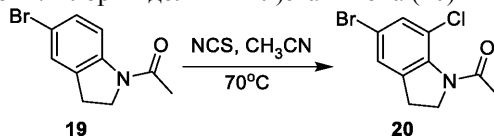
Стадия 1. Синтез 1-(5-бром-индолин-1-ил)этан-1-она (19)



В сухую 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 18 (1500 мг, 7,57 ммоль), ДХМ (20 мл), Et_3N (1915 мг, 18,93 ммоль) и DMAP (30 мг), а ацetylхлорид (1188 мг, 15,14 ммоль) добавляли порциями при 0°C. После добавления указанную реакционную смесь перемешивали

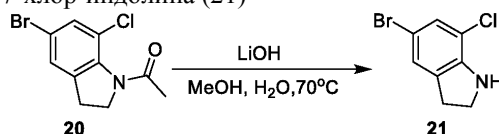
при комнатной температуре в течение 3 ч и вливали в воду при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, сушили и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали досуха, в результате чего получали Интермедиат 19 (1,75 г, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 96,3%. ЖХМС: m/z 240,0/242,0 (M+H).

Стадия 2. Синтез 1-(5-бром-7-хлор-индолин-1-ил)этан-1-она (20)



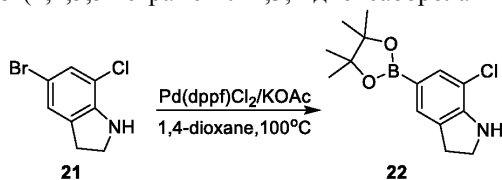
В сухую 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 19 (1600 мг, 14,58 ммоль), ацетонитрил (30 мл) и NCS (979 мг, 7,33 ммоль). После добавления указанную реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч, вливали в воду (20 мл), экстрагировали с помощью ЕА, сушили и отфильтровывали. Фильтрат выпаривали досуха. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат/петролейный эфир = 1/50 - 1/10), в результате чего получали Интермедиат 20 (1,2 г, жёлтая жидкость). Выход: 65,6%. ЖХМС: m/z 274,0/276,0 (M+H).

Стадия 3. Синтез 5-бром-7-хлор-индолина (21)



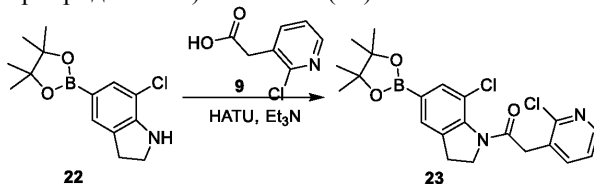
В сухую 50 мл одногорлую колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 20 (1200 мг, 4,37 ммоль), гидроксид лития моногидрат (550 мг, 13,11 ммоль), а также метанол (15 мл) и воду (8 мл). Смесь нагревали до 70°C при перемешивании и оставляли реагировать в течение 18 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали, сушили и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (ЕА/РЕ = 2%-10%), в результате чего получали Интермедиат 21 (700 мг, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 68,9%. Чистота: примерно 80%. ЖХМС: m/z 232,0 (M+H).

Стадия 4. Синтез 7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолина (22)



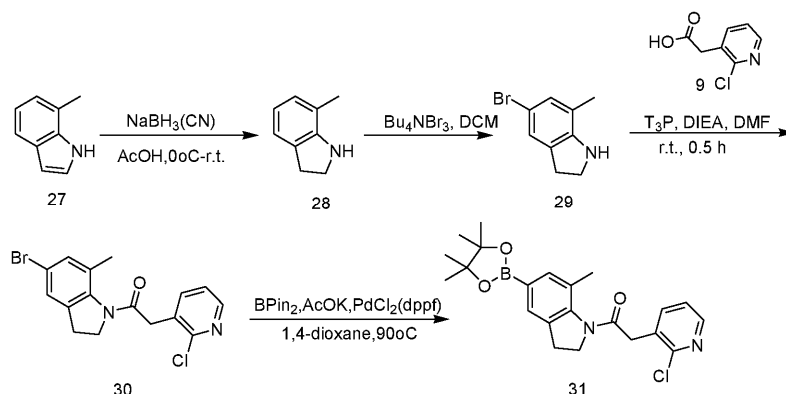
В сухую 50 мл одногорлую колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 21 (600 мг, 2,581 ммоль), бис(пинаколато)дифторид (852 мг, 3,354 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (188 мг, 0,2581 ммоль), ацетат калия (329 мг, 3,354 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл). Смесь продували азотом три раза, нагревали до 100°C при перемешивании и оставляли реагировать в течение 3 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (ЕА/РЕ = 2-10%), в результате чего получали Интермедиат 22 (480 мг, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 66,67%. Чистота: примерно 80%. ЖХМС: m/z 280,1 (M+H).

Стадия 5. Синтез промежуточного соединения 1-(7-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (23)

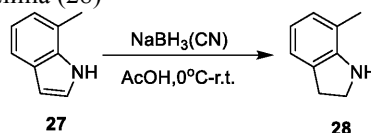


В сухую 25 мл одногорлую колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 22 (440 мг, 1,574 ммоль), соединение 9 (540 мг, 3,147 ммоль), Et₃N (318 мг, 3,147 ммоль), HATU (1193 мг, 3,147 ммоль) и ТГФ (8 мл) и перемешивали в атмосфере азота при 32°C в течение 18 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали водой, сушили и выпаривали досуха. Полученный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (ЕА/РЕ 10-40%), в результате чего получали Интермедиат 23 (290 мг, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 42,58%. ЖХМС: m/z 434,1 (M+H).

Интермедиат 31. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (31)

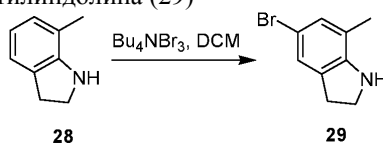


Стадия 1. Синтез 7-метилиндолина (28)



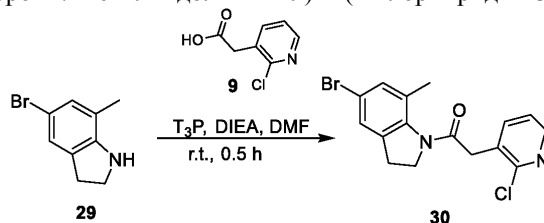
В сухую 250 мл круглодонную колбу при 0°C добавляли соединение 27 7-метил-1H-индол (2,0 г, 15,27 ммоль), цианоборогидрид натрия (2,9 г, 45,81 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (40 мл). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции определяемой по данным ТСХ на пластинке, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды, с помощью 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия устанавливали pH 9, экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью проточной колоночной хроматографии с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали Интермедиат 28 7-метилиндолин (1,5 г, беловатое твердое вещество). Выход: 75,3%. ЖХМС: m/z 134,1 (M+H).

Стадия 2. Синтез 5-бром-7-метилиндолина (29)



В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 28 7-метилиндолин (120 мг, 0,902 ммоль), тетра-*n*-бутиламмоний трибромид (464 мг, 0,902 ммоль) и дихлорметан (10,0 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали Интермедиат 29 5-бром-7-метилиндолин (200 мг, светло-фиолетовое вещество). Выход: 80,6%. ЖХМС: m/z 211,9 (M+H).

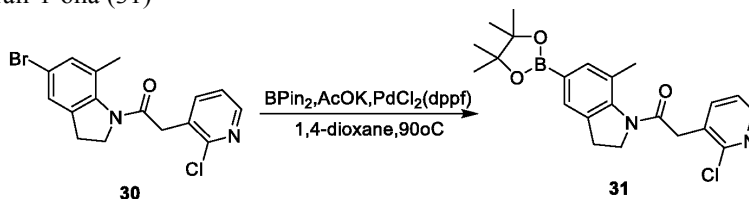
Стадия 3. Синтез 1-(5-бром-7-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (30)



В сухую 100 мл круглодонную колбу добавляли Интермедиат 29 (80 мг, 0,38 ммоль), соединение 9 2-(2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (67 мг, 0,38 ммоль), *N,N*-диизопропилаэтиламин (0,25 мл, 1,52 ммоль), T₃P (1,208 г, 50% (мас.%) раствор в этилацетате (1,9 ммоль)) и *N,N*-диметилформамид (5,0 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции в указанную реакционную смесь добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×6), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на сили-

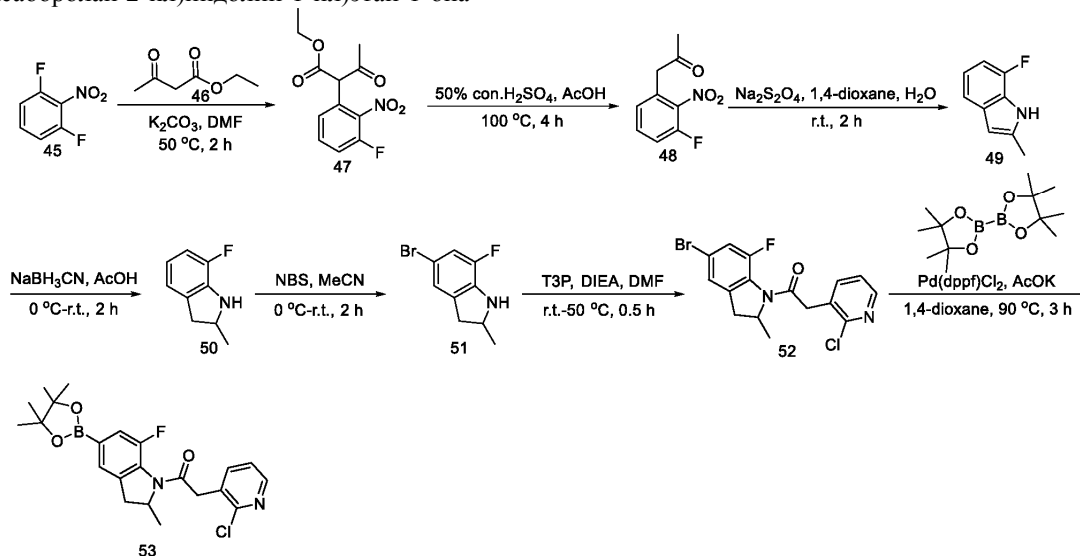
кагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали Интермедиат 30 1-(5-бром-7-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он (50 мг, беловатое твёрдое вещество). Выход: 36,3%. ЖХМС: m/z 364,8 (M+H).

Стадия 4. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (31)

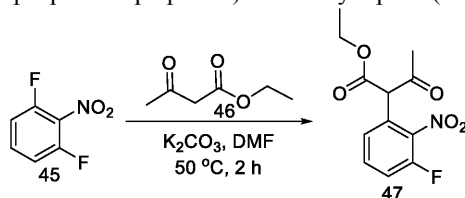


В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли Интермедиат 30 1-(5-бром-7-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он (400 мг, 1,09 ммоль), бис(пинаколато)дифтор (1,38 г, 5,43 ммоль), ацетат калия (233 мг, 3,27 ммоль), (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II)дихлорид (70 мг, 0,11 ммоль) и 1,4-диоксан (20,0 мл), продували азотом пять раз, нагревали до 90°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:10), в результате чего получали Интермедиат 31 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он (200 мг, белое твёрдое вещество). Выход: 44,0%. ЖХМС: m/z 413,0 (M+H).

Интермедиат 53: синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она



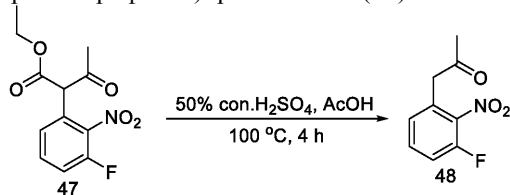
Стадия 1. Синтез этил 2-(3-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутирата (47)



В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли этил ацетоацетат (46) (6,1 г, 0,047 моль), карбонат калия (8,7 г, 0,063 моль), 1,3-дифтор-2-нитробензол (5 г, 0,031 моль), N,N-диметилформамид (20 мл), нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь разбавляли путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (300 мл×3), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1:100), в результате чего получали этил 2-(3-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутират 47 (2,8 г, бледно-жёлтое масло). Выход: 33%. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 МГц): 13,07 (s, 1H), 7,58-7,40 (m, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,31-

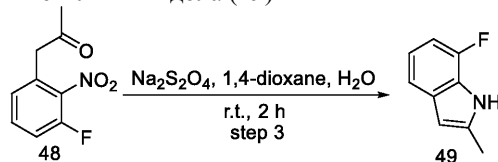
4,00 (m, 2H), 1,87 (s, 3H), 1,18 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пропан-2-она (48)



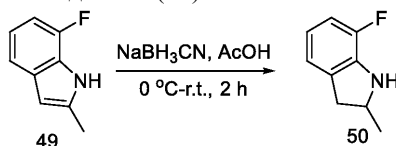
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли этил 2-(3-фтор-2-нитрофенил)-3-оксобутират (2,8 г, 0,01 моль), уксусную кислоту (20 мл), 50% серную кислоту (20 мл), нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь разбавляли путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл×2), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пропан-2-он 48 (1,86 г, бледно-жёлтое масло). Выход: 91%. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 7,73-7,63 (m, 1H), 7,57-7,48 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 4,13 (s, 3H), 2,51 (s, 2H).

Стадия 3. Синтез 7-фтор-2-метил-1H-индола (49)



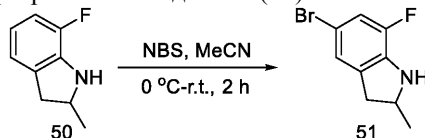
В сухую 100 мл круглодонную колбу последовательно добавляли дистиллированную воду (32 мл) и гидросульфит натрия (13,2 г, 0,076 моль), а затем по каплям добавляли раствор 1-(3-фтор-2-нитрофенил)пропан-2-она (1,5 г, 0,0076 ммоль) в 1,4-диоксане (3,4 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь разбавляли путем добавления воды (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на колонке с силикагелем (чистый петролейный эфир) давала 7-фтор-2-метил-1H-индол 49 (250 мг, белое твердое вещество). Выход: 22%. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): 11,34 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 6,9$ Гц, 1H), 6,93-6,72 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 2,39 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 7-фтор-2-метилиндолина (50)



В сухую 100 мл круглодонную колбу в ледяной бане последовательно добавляли 7-фтор-2-метил-1H-индол 49 (1,8 г, 12,08 ммоль), уксусную кислоту (20 мл), цианоборогидрид натрия (2,28 г, 36,19 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Этилацетат (100 мл) добавляли к осадку для его растворения. Раствор промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (80 мл×3), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1:70), в результате чего получали 7-фтор-2-метилиндолин 50 (1,4 г, бесцветное масло). Выход: 77%. ЖХМС: m/z 152,1 (M+H).

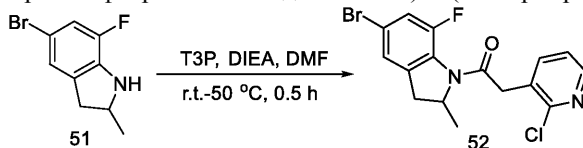
Стадия 5. Синтез 5-бром-7-фтор-2-метилиндолина (51)



В сухую 100 мл круглодонную колбу в ледяной бане последовательно добавляли 7-фтор-2-метилиндолин 50 (1,4 г, 9,27 ммоль), ацетонитрил (20 мл), N-бромсукцинимид (1,65 г, 9,27 ммоль). Указанную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (этил-

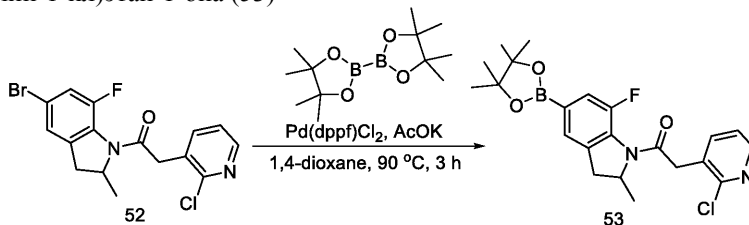
ацетат : петролейный эфир = 1:70), в результате чего получали продукт 5-бром-7-фтор-2-метилиндолин 51 (1,5 г, бледно-жёлтое масло). Выход: 71%. ЖХМС: m/z 229,9/231,9 (M+H).

Стадия 6. Синтез 1-(5-бром-7-фтор-2-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (52)



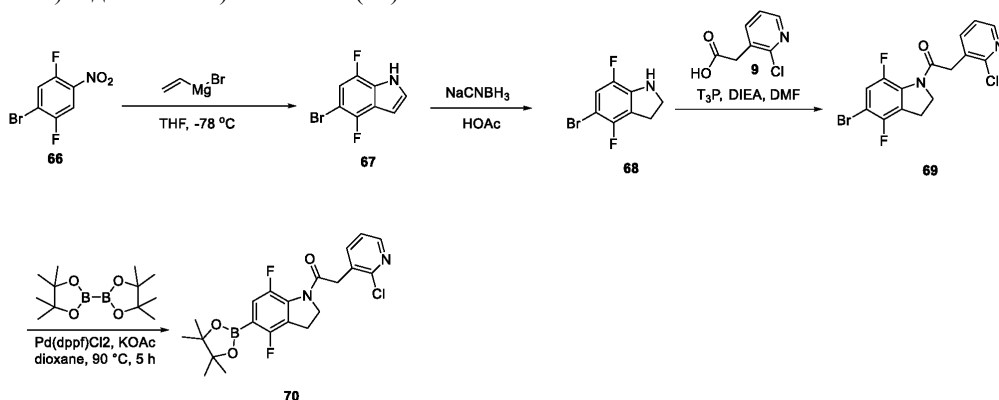
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли 5-бром-7-фтор-2-метилиндолин 7 (1,0 г, 4,35 ммоль), 2-(2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту (748 мг, 4,35 ммоль), N,N-диметилформамид (10 мл), N,N-диизопропилаэтиламин (2,24 г, 17,36 ммоль), продували азотом три раза, нагревали до 50°C, к ней добавляли 1-пропилфосфоновый ангидрид (26 мл, 50% раствор в этилацетате) и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток вливали в ледяную воду. Твёрдое вещество осаждали и отфильтровывали. Остаток на фильтре сушили, в результате чего получали 1-(5-бром-7-фтор-2-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он 52 (1,5 г, бледно-коричневое твёрдое вещество). Выход: 90%. ЖХМС: m/z 382,8/384,8 (M+H).

Стадия 7. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (53)

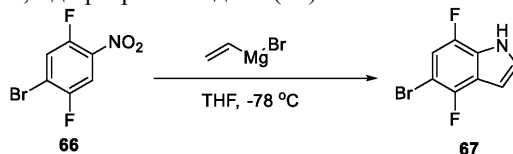


В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли 1-(5-бром-7-фтор-2-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он (52) (500 мг, 1,3 ммоль), бис(пинаколато)дибор (496 мг, 1,95 ммоль), ацетат калия (383 мг, 3,9 ммоль) и 1,4-диоксан (20 мл), продували азотом один раз, к смеси добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорид дихлорметановый комплекс (10,6 мг, 0,013 моль), продували азотом три раза, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он 53 (450 мг, бесцветное масло). Выход: 80%. ЖХМС: m/z 430,9 (M+H).

Интермедиат 70: Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(4,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (70)



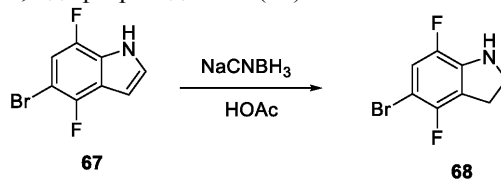
Стадия 1. Синтез 5-бром-4,7-дифтор-1H-индола (67)



Бромид винилмагния (45,6 мл, 45,6 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (50 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере газообразного азота и к ней по каплям добавляли Соединение 66 (3,9 г, 15,2 ммоль, растворенного в 50 мл тетрагидрофурана). После завершения добавления указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь медленно до-

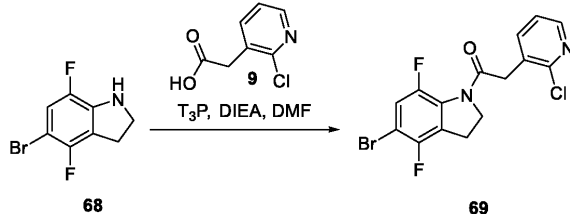
бавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:8), в результате чего получали 5-бром-4,7-дифтор-1H-индол 67 (1,47 г, светло-жёлтое масло). Выход: 38,7%. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): 7,29 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,60-6,54 (m, 1H).

Стадия 2. Синтез 5-бром-4,7-дифтор-индолина (68)



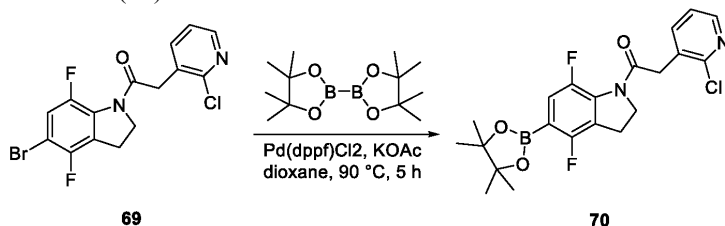
В 50 мл круглодонную колбу в водяной бане со льдом последовательно добавляли Соединение 67 (1,45 г, 6,28 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (20 мл), а цианоборогидрид натрия (0,87 г, 12,6 ммоль) добавляли порциями в течение примерно 30 мин. Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали в водяной бане со льдом, медленно добавляли насыщенный водного бикарбонат натрия раствор устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:6), в результате чего получали 5-бром-4,7-дифториндолин 68 (0,43 г, светло-жёлтое масло). Выход: 30,0%. ЖХМС: m/z 234,0/236,0 (M+H).

Стадия 3. Синтез 1-(5-бром-4,7-дифториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (69)



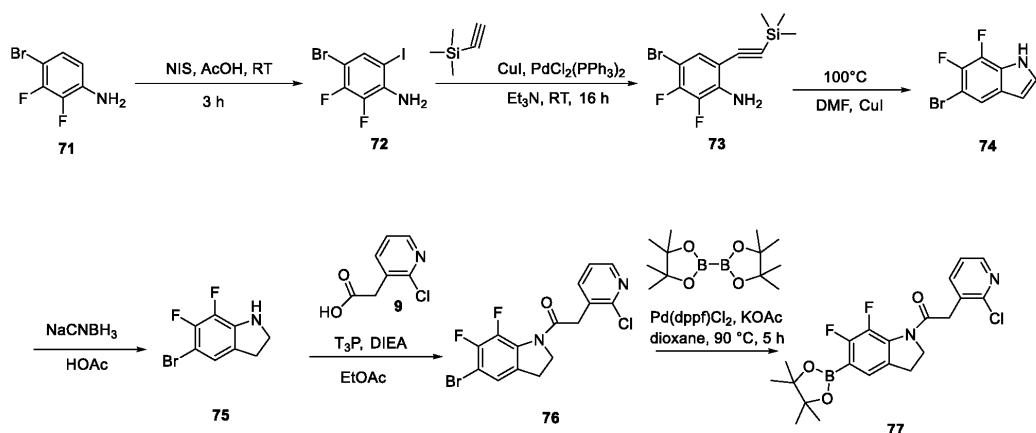
В 100 мл колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 68 (0,43 мг, 0,185 ммоль), этилацетат (10 мл), соединение 9 (0,35 г, 2,04 ммоль), T₃P (50% раствор в этилацетате, масс/масс, 2,83 г, 3,71 ммоль), диизопропилаэтиламин (0,48 г, 3,71 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната, натрия устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали 1-(5-бром-4,7-дифтор-индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он 69 (0,56 г, светло-жёлтое масло). Выход: 78,2%. ЖХМС: m/z 386,9/388,9 (M+H).

Стадия 4. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(4,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (70)

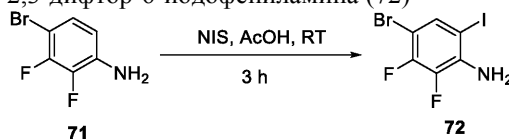


Соединение 69 (0,27 г, 0,69 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,23 г, 0,89 ммоль), ацетат калия (0,10 г, 1,02 ммоль), (1,Г-бис(дифенил фосфино)ферроцен)палладий (II) дихлорид (0,028 г, 0,89 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (10 мл) в сухую 100 мл круглодонную колбу. Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали неочищенный продукт 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(4,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он 70 (0,18 г, светло-жёлтое твёрдое вещество). ЖХМС: m/z 434,7/436,8 (M+H).

Интермедиат 77: синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (77)

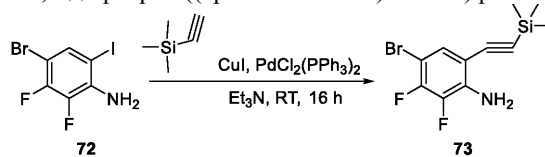


Стадия 1. Синтез 4-бром-2,3-дифтор-6-йодофениламина (72)



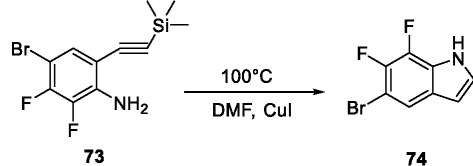
В 100 мл круглодонную колбу последовательно добавляли соединение 71 (0,85 г, 4,1 ммоль), ледяную уксусную кислоту (15 мл), N-йодосукцинимид (0,97 г, 4,31 ммоль). После завершения добавления указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1: 10), в результате чего получали 4-бром-2,3-дифтор-6-йодофениламин 72 (1,30 г, светло-жёлтое твердое вещество). Выход: 95%. ЖХМС: m/z 333,9/335,8 (M+H).

Стадия 2. Синтез 4-бром-2,3-дифтор-6-((триметилсилил)этинил)фениламина (73)



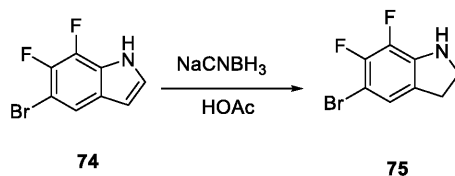
В 100 мл круглодонную колбу последовательно добавляли соединение 72 (1,30 г, 3,91 ммоль), триэтиламин (20 мл), йодид меди (37,2 мг, 0,20 моль), этинилтриметилсилан (460 мг, 4,69 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (137 мг, 0,20 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:10), в результате чего получали 4-бром-2,3-дифтор-6-((триметилсилил)этинил)фениламин 73 (1,02 г, бледно-жёлтое масло). Выход: 86,2%. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 7,32 (d, J=7,2, 1H), 5,86 (s, 2H), 0,25 (s, 9H).

Стадия 3. Синтез 5-бром-6,7-дифтор-1H-индола (74)



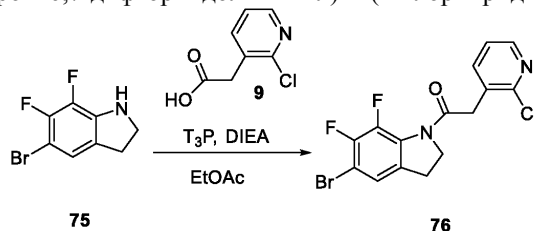
В 50 мл колбу в виде баклажана добавляли соединение 73 (0,85 г, 2,80 ммоль), N,N-диметилформамид (2 мл), йодид меди (1,07 г, 5,61 ммоль). Указанную реакционную смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:6), в результате чего получали 5-бром-6,7-дифтор-1H-индол 74 (560 мг, светло-жёлтое масло). Выход: 86%. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 12,46 (s, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 3,36 (d, J=5,6 Гц, 1H).

Стадия 4. Синтез 5-бром-6,7-дифтор-а (75)



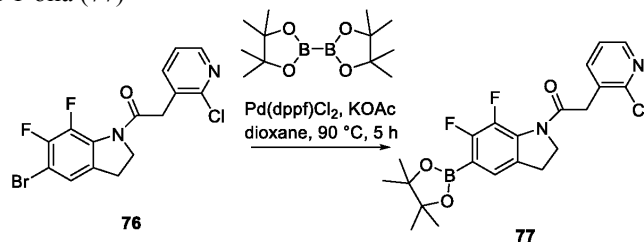
В 50 мл круглодонную колбу в водяной бане со льдом последовательно добавляли Соединение 74 (0,56 г, 2,42 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (10 мл, а цианоборогидрид натрия (0,35 г, 4,85 ммоль) добавляли порциями в течение примерно 30 мин. Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь помещали в водяной бане со льдом, медленно к ней добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7, а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:6), в результате чего получали неочищенный продукт 5-бром-6,7-дифтор-индолин 75 (0,23 г) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: m/z 233,9/235,9 (M+H); RT = 1,470 мин (2,5 мин).

Стадия 5. Синтез 1-(5-бром-6,7-дифториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (76)



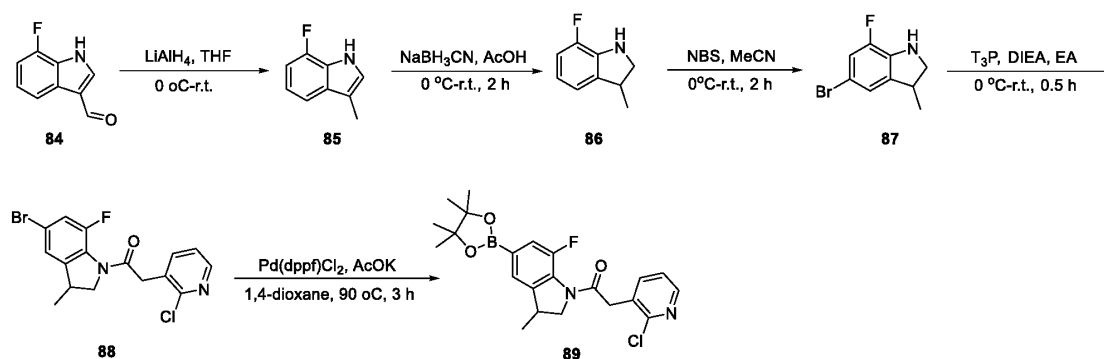
В 100 мл колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 75 (0,23 мг, 0,99 ммоль), этилацетат (10 мл), Соединение 9 (0,20 г, 1,18 ммоль), T₃P (50% раствор в этилацетате, мас./мас., 1,26 г, 1,98 ммоль), диизопропилаэтиламин (0,38 г, 2,96 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали 1-(5-бром-6,7-дифтор-индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он 76 (0,10 г, светло-жёлтое масло). Выход: 26,2%. ЖХМС: m/z 386,9/388,9 (M+H); RT = 1,427 мин (2,5 мин).

Стадия 6. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (77)

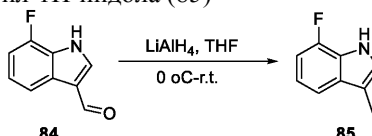


Соединение 76 (0,10 г, 0,26 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,079 г, 0,31 ммоль), ацетат калия (0,038 г, 0,39 ммоль), (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (II) дихлорид (0,011 г, 0,013 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (10 мл) в сухую 50 мл круглодонную колбу. Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 90°C и перемешивали в течение 5 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали неочищенный продукт 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(6,7-дифтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он 77 (0,065 г, светло-жёлтое твёрдое вещество). ЖХМС: m/z 435,1/437,1 (M+H).

Интермедиат 89: синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (89)



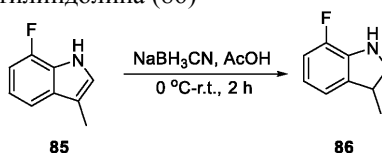
Стадия 1. Синтез 7-фтор-3-метил-1H-индола (85)



Соединение 84 (200,0 мг, 1,23 ммоль) добавляли в тетрагидрофуран (15 мл). Смесь продували азотом три раза, охлаждали до 0 °C и к ней добавляли алюмогидрид лития (140,0 мг, 3,69 ммоль). После завершения добавления указанную реакционную смесь оставляли нагреваться естественным образом до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь по каплям добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:8), в результате чего получали 7-фтор-3-метил-1H-индол 85 (130,0 мг, светло-жёлтое масло). Выход: 71,0%.

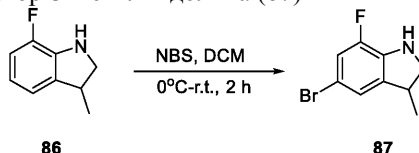
¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц): δ 11,21 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,97-6,87 (m, 2H).

Стадия 2. Синтез 7-фтор-3-метилиндолина (86)



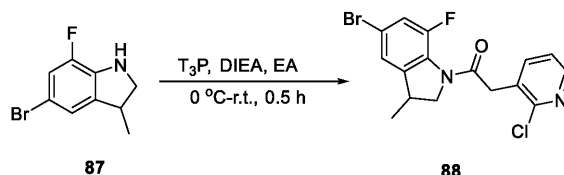
В 50 мл круглодонную колбу в водяной бане со льдом последовательно добавляли соединение 85 (819,0 мг, 5,49 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (20 мл) и порциями добавляли цианоборогидрид натрия (691,0 мг, 10,99 ммоль) в течение примерно 30 мин. Указанную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали в водяной бане со льдом, медленно к ней добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:6), в результате чего получали 7-фтор-3-метилиндолин 86 (49,0 мг, светло-жёлтое масло). ЖХМС: m/z 152,0 (M+H).

Стадия 3. Синтез 5-бром-7-фтор-3-метилиндолина (87)



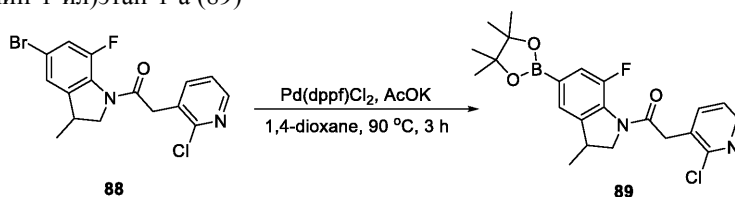
В 50 мл колбу в водяной бане со льдом порциями добавляли соединение 86 (49,0 мг, 0,324 ммоль) и дихлорметан (5 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (63 мг, 0,356 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при комнатной температуре при пониженном давлении, медленно к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали 5-бром-7-фтор-3-метилиндолин 87 (61,0 мг, светло-жёлтое твердое вещество). Выход: 82,0%. ЖХМС: m/z 229,8/231,8 (M+H).

Стадия 4. Синтез 1-(5-бром-7-фтор-3-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (88)



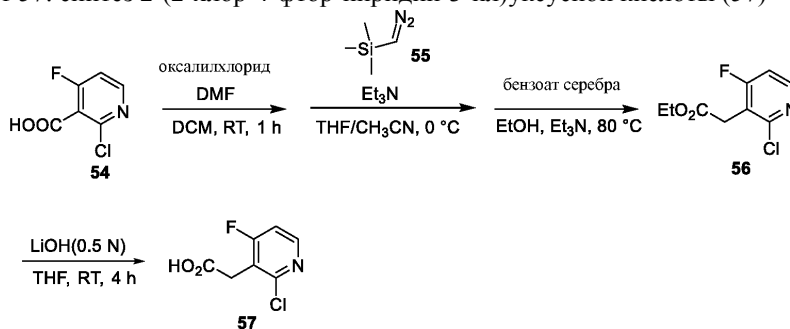
В 50 мл колбу при комнатной температуре последовательно добавляли Соединение 87 (61,0 мг, 0,266 моль), этилацетат (5 мл), T₃P (50% раствор в этилацетате, мас./мас., 406,0 мг, 0,53 ммоль), диизо-пропилаэтиламин (103,0 мг, 0,80 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, устанавливали pH 6-7 и экстрагировали этилацетатом (10 мл×4). Указанные растворители удаляли из комбинированной органической фазы при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали 1-(5-бром-7-фтор-3-метилиндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он 88 (79,0 мг, светло-жёлтое масло). Выход: 78,0%. ЖХМС: m/z 382,5/384,6 (M+H).

Стадия 5. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-а (89)

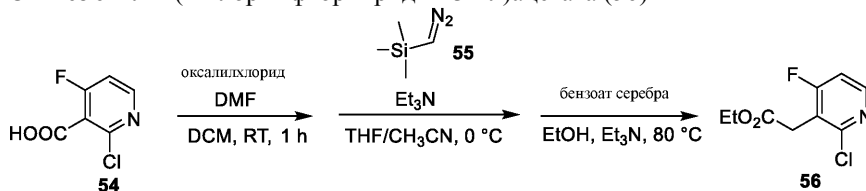


Соединение 88 (45,0 мг, 0,12 ммоль), бис(пинаколато)дибор (36,0 мг, 0,14 ммоль), ацетат калия (17,3 мг, 0,18 ммоль), (1,1-бис(дифенилфосфин)ферроцен)палладий (II) дихлорид (4,8 мг, 0,0058 ммоль) последовательно добавляли в 1,4-диоксан (10 мл) в сухую 50 мл круглодонную колбу. Реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 90 °C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-3-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)этан-1-он 89 (36,0 мг, бледно-коричневое твёрдое вещество). Выход: 76,0%. ЖХМС: m/z 430,8/432,8 (M+H).

Интермедиат 57: синтез 2-(2-хлор-4-фтор-пиридин-3-ил)уксусной кислоты (57)



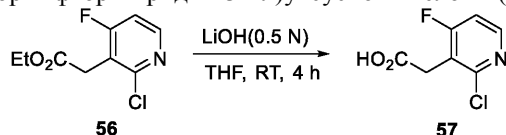
Стадия 1. Синтез этил 2-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)ацетата (56)



В 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 54 (1,0 г, 5,71 ммоль), дихлорметан (25 мл), N,N-диметилформамид (1 мл), а затем по каплям добавляли раствор оксалилхлорида (0,90 г, 7,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После завершения добавления указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. 15 мл безводного тетрагидрофурана добавляли к осадку. Смесь добавляли по каплям в раствор соединения 55 (2 М раствор в н-гексане, 5,2 мл, 10,3 ммоль) и триэтиламин (1,04 г, 10,3 ммоль) в ацетонитриле и тетрагидрофуран (20 мл:20 мл) в бане с ледяной водой. Затем указанную реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем помещали в морозилку холодильника на 16 ч, разбавляли добавлением этилацетата (100 мл) и промывали водой. Органическую фазу обрабатывали 0,5 ммоль/л соляной кислотой для установления pH 4-5, перемешивали при комнатной температуре в течение

ние 5 мин, затем обрабатывали 1 моль/л водным раствором гидроксида натрия для установления pH 8-9, промывали насыщенным солевым раствором, сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в 20 мл этанол, к раствору добавляли триэтиламин (692 мг, 6,85 ммоль), порциями добавляли бензоат серебра (197 мг, 0,86 ммоль) при комнатной температуре, перемешивали в течение 10 мин, нагревали до 80°C, перемешивали в течение 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. После фильтрации с вакуумом концентрировали фильтрат. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:7), в результате чего получали этил 2-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)ацетат 56 (250 мг, бесцветное масло). Выход: 20,0%. ЖХМС: m/z 217,8/219,8 (M+H).

Стадия 2. Синтез 2-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)уксусной кислоты (57)

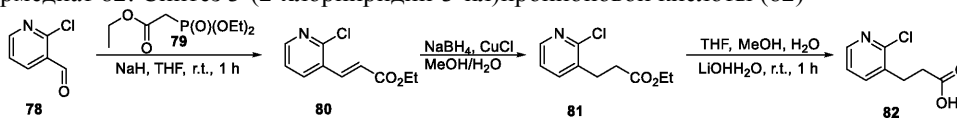


При комнатной температуре соединение 56 (250 мг, 1,15 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и к смеси добавляли водный раствор гидроксида лития (10 мл, 0,5 моль/л). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, добавляли этилацетат (10 мл). Водную фазу обрабатывали 0,5 моль/л разбавленной соляной кислоты для установления pH 3-4. После фильтрации с использованием вакуума осадок на фильтре промывали водой и сушили, в результате чего получали 2-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)уксусную кислоту 57 (220 мг, светло-жёлтое масло). ЖХМС: m/z 189,9/191,9 (M+H).

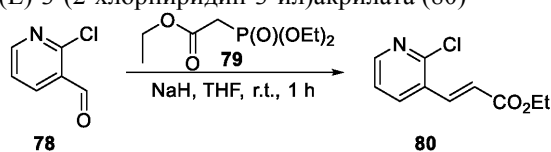
Интермедиаты 65 и 83 получали аналогично получению промежуточного соединения 57 из соответствующих начальных материалов, указанных в таблице ниже:

№ интермедиата	Начальное вещество	Структура интермедиата	Аналитические данные
65			ЖХМС: m/z 152,1 (M+H)
83			ЖХМС: m/z 171,9 (M+H)

Интермедиат 82: Синтез 3-(2-хлорпиридин-3-ил)пропионовой кислоты (82)

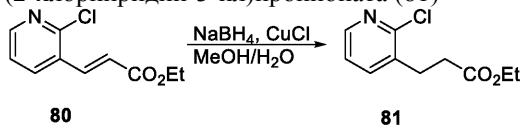


Стадия 1. Синтез этил (E)-3-(2-хлорпиридин-3-ил)акрилата (80)



В сухую 100 мл круглодонную колбу в ледяной бане добавляли соединение 79 (634 мг, 4,46 ммоль), тетрагидрофуран (50 мл), гидрид натрия (357 мг, 8,93 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 0,5 ч, к ней добавляли соединение 78 (1000 мг, 4,46 ммоль) медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Указанную реакционную смесь анализировали с помощью ЖХМС, реакцию останавливали насыщенным водным раствором аммоний хлорида и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органическую фазу сушили и концентрировали. Полученный осадок очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали этил (E)-3-(2-хлорпиридин-3-ил)акрилат 80 (300 мг, белое твердое вещество). Выход: 20%. ЖХМС: m/z 212,0 (M+H).

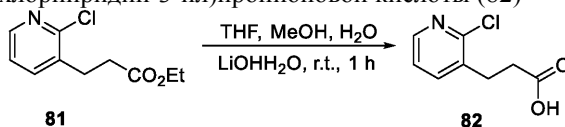
Стадия 2. Синтез этил 3-(2-хлорпиридин-3-ил)пропионата (81)



В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 80 (300 мг, 1,4 ммоль), метанол (12 мл), воды (3 мл), хлорид меди (140 мг, 1,4 ммоль), борогидрид натрия (54 мг, 1,4 ммоль). Затем указанную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, добавляли дополни-

тельный борогидрид натрия (54 мг, 1,4 ммоль). Указанную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, завершали указанную реакцию, определяемую с помощью ЖХМС. Реакцию гасили с помощью ледяной воды и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Органическую фазу сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали этил 3-(2-хлорпиридин-3-ил)пропионат **81** (260 мг, белое твёрдое вещество). Выход: 86%. ЖХМС: m/z 214,0(M+H).

Стадия 3. Синтез 3-(2-хлорпиридин-3-ил)пропионовой кислоты (**82**)

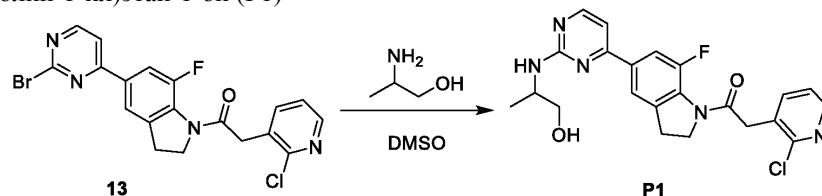


В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение **81** (260 мг, 1,21 ммоль), моногидрат гидроксида лития (153 мг, 3,64 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл), метанол (4 мл), воду (4 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ТСХ, указанную реакционную смесь концентрировали и лиофилизировали, в результате чего получали 3-(2-хлорпиридин-3-ил)пропионовую кислоту **82** (300 мг, белое твёрдое вещество), которую использовали непосредственно на следующем этапе без очистки. ЖХМС: m/z 185,9(M+H).

Пример.

Пример P1.

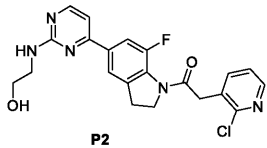
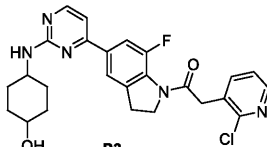
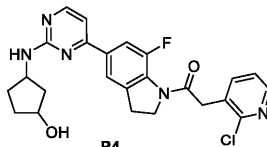
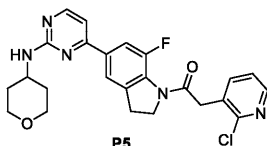
Синтез соединения 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-гидроксилпроп-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он (P1)

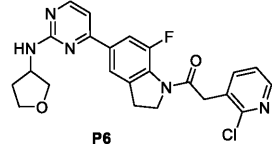
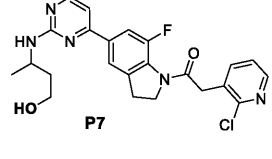


В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли интермедиат **13** (100 мг, 0,22 ммоль), DL-аминопропанол (84 мг, 1,10 ммоль) и ДМСО (0,5 мл). Указанную реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат), в результате чего получали продукт P1 (10 мг, белое твёрдое вещество). Выход: 10,0%. ЖХМС: m/z 441,9 (M+H).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,334 (s, 1H), 8,333 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 7,83 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 7,6 Гц, 5,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,71 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,29 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 1,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H).

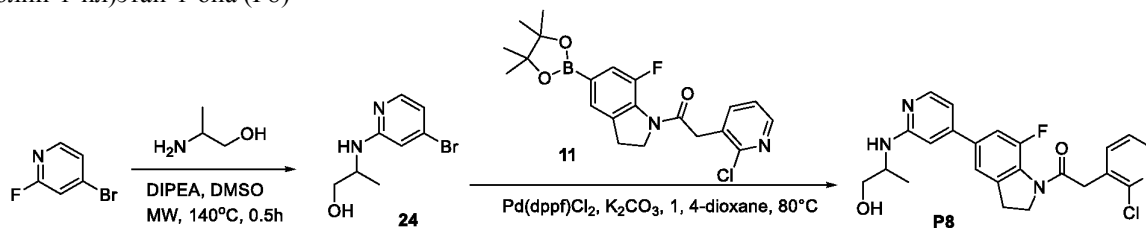
Соединения примеров P2-P7 получали аналогично получению соединений примера P1 согласно общей схеме А, показанной на фиг. 1 для Интермедиата **13** и соответствующих аминов.

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
P2		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((2-гидроксиэтил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,34 (d, $J = 2,8$ Гц, 2H), 7,98 – 7,75 (m, 3H), 7,43 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,07 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,70 (s, 0H), 4,29 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H). ЖХМС: m/z 427,9 (M+H).
P3		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((4-гидроксил циклогексил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,36-8,31 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,81 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J = 7,5, 4,8$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,29 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,23 (t, $J = 7,9$ Гц, 2H), 1,95-1,81 (m, 4H), 1,35-1,20 (m, 4H). ЖХМС: m/z 481,6.
P4		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((3-гидроксил циклопентил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,34 (d, $J = 4,7$ Гц, 2H), 7,93 – 7,79 (m, 3H), 7,43 (dd, $J = 7,4, 4,7$ Гц, 1H), 7,14 (t, $J = 5,3$ Гц, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,58 (s, 0H), 3,25 – 3,20 (m, 1H), 1,91 (s, 2H), 1,68 (s, 4H), 1,48 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H). ЖХМС: m/z 467,9 (M+H).
P5		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (CDCl $_3$, 400 МГц): δ 8,33 (br, 2H), 7,77-7,68 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 4,76$ Гц, 1H), 4,33 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 4,15 (br, 1H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,61 (t, $J = 11,0$ Гц, 2H), 3,20 (t, $J = 7,8$ Гц, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H). ЖХМС: m/z 454,0 (M+H).

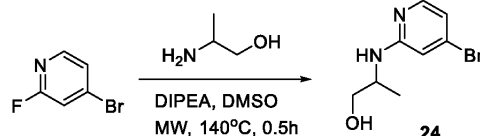
P6		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,33 (br, 2H), 7,79-7,68 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,97 (d, $J = 4,68$ Гц, 1H), 4,69 (br, 1H), 4,34 (t, $J = 7,72$ Гц, 2H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,79 (dd, $J = 3,0$ Гц, 9,1 Гц, 1H), 3,20 (t, $J = 7,70$ Гц, 2H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H). ЖХМС: m/z 454,0 (M+H).
P7		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((4-гидроксилбутен-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 8,36-8,30 (m, 2H), 7,93-7,86 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 12,7$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J = 7,5$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Гц, 1H), 4,42 (br, 1H), 4,30 (t, $J = 7,92$ Гц, 2H), 4,16 (br, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,53-3,49 (m, 2H), 3,24 (t, $J = 7,84$ Гц, 2H), 1,79-1,68 (m, 1H), 1,68-1,57 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,3$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 456,0 (M+H).

Пример P8.

Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-гидроксилпроп-2-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (P8)

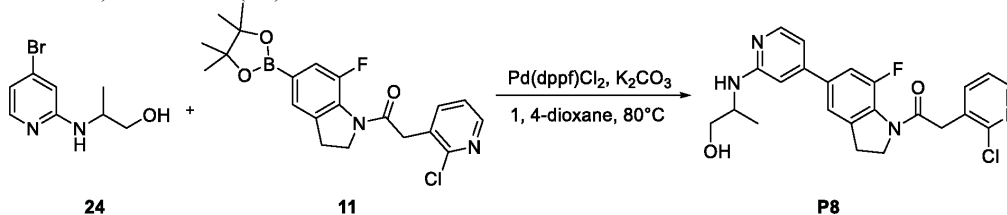


Стадия 1. Синтез 2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)пропан-1-ола (24)



В сухую 20 мл колбу для микроволновой печи добавляли диметил сульфоксид (8 мл), соединение 4-бром-2-фторпиридин (1 г, 0,0057 моль), соединение 2-аминопропанол (0,65 г, 0,0085 моль) и N,N-диизопропилаэтиламин (1,1 г, 0,0085 моль). Указанную реакционную смесь нагревали до 140°C и перемешивали в течение 0,5 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, указанную реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×3), сушили с использованием безводного сульфата натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:1), в результате чего получали соединение 24 2-((4-бромпиридин-2-ил)амино)пропан-1-ол (0,8 г, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 61%. ЖХМС: m/z 230,8/232,8 (M+H).

Стадия 2. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-гидроксилпроп-2-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (P8)



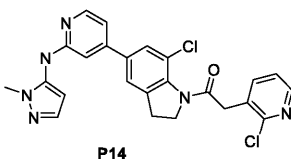
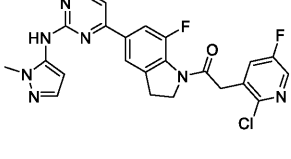
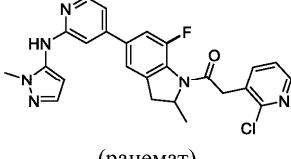
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли интермедиат 24 (0,05 г, 0,00021 моль), K_2CO_3 (0,058 г, 0,00042 моль) интермедиат 11 (0,108 г, 0,00026 моль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (15 мг, 0,000021 моль), 1,4-диоксан (20 мл) и дистиллированную воду (2 мл). Смесь продували азотом три раза,

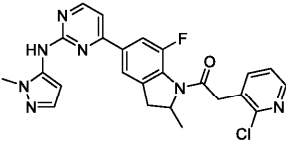
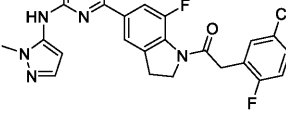
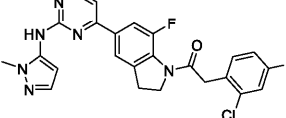
нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч в атмосфере азота. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством тонкослойной хроматографии (этилацетат), в результате чего получали соединение P8 (0,04 г, белое твердое вещество). Выход: 43%. ЖХМС: m/z 440,7 (M+H).

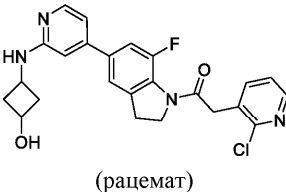
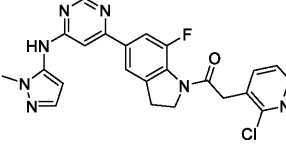
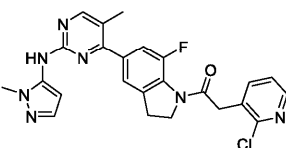
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 8,34 (d, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,98 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,89 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 6,96 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,28 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,52-3,44 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,22 (t, $J=7,8$ Гц, 2H), 1,15 (d, $J=6,5$ Гц, 3H).

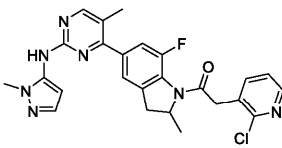
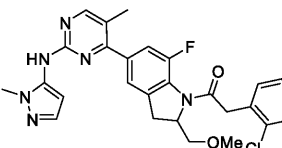
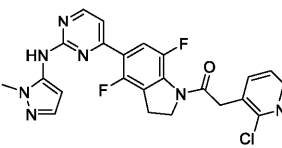
Соединения из примеров P10-P16, P32, P34, P36, P44, P47-51, P53 и P58-59 получали аналогично получению соединения из Примера P8 в соответствии с общей схемой В как показано на фиг. 2 из Интермедиата 11, 53 или боратного интермедиата аналогично Интермедиату 11.

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
P10		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J=4,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,24 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,26 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,20 (t, $J=7,8$ Гц, 2H). ЖХМС: m/z 464,1(M+H).
P11		1-(7-хлор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,26 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,17 (t, $J=7,5$ Гц, 2H). ЖХМС: m/z 482,0 (M+H).
P12		2-(2,4-дифторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (s, 1H), 8,47 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,31 (dd, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,88 - 7,80 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,33 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,23 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 4,26 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,17 (t, $J=7,5$ Гц, 2H). ЖХМС: m/z 482,0 (M+H).
P13		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,41 (s, 1H), 8,46 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,35 (d, $J=4,5$ Гц, 1H), 7,94 - 7,75 (m, 3H), 7,51 - 7,32 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,25 (t, $J=7,7$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,15 (s, 2H), 2,20 (s, 3H). ЖХМС: m/z 460,2 (M+H).

P14	 P14	1-(7-хлор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (600 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,5 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,1 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 – 7,41 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 7,3 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 479,1 (M+H).
P15		2-(2-хлор-5-фторпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,47 (d, <i>J</i> = 5,2, 1H), 8,28 (d, <i>J</i> = 2,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 7,77 (dd, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,37 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 481,9/483,9 (M+H).
P16	 (рацемат)	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ 8,85 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,0 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 17,2 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,55 (dd, <i>J</i> = 9,2 Гц, 16,8 Гц, 1H), 2,73 (d, <i>J</i> = 16,4 Гц, 1H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 476,9 (M+H).

P32		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (DMSO, 400 МГц): 9,46 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 2H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,20 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 3,98 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (dd, J = 8,8 Гц, 16,8 Гц, 1H), 2,74 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 1,29 (d, J = 6,4 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 478,0 (M+H).
P34		2-(5-хлор-2-фторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,46 (d, J = 5,2, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 13,2, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 10,4 Гц, 6,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,36 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,27 (t, J = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 480,5/482,6 (M+H).
P36		2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,47 (d, J = 5,2, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 11,2 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,10 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,34 (t, J = 8 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (t, J = 8 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 480,8/482,8 (M+H).

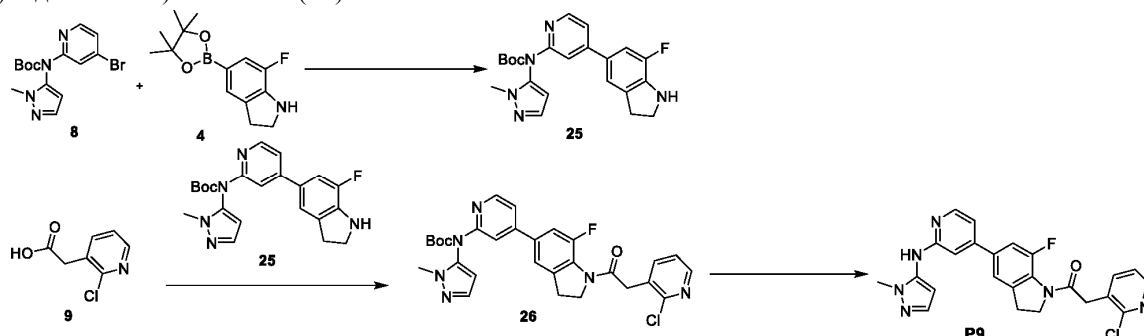
P53	 (рацемат)	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((3-гидроксилциклобутил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,34 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 7,97(d, <i>J</i> = 6 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 6,96-6,93(m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,50-4,49 (m, 0,5 H), 4,37 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 4,33-4,27 (m, 0,5 H), 4,14 (s, 2H), 4,09-4,05 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,29 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 2,88-2,87 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H). ЖХМС: m/z 452,8/454,9 (M+H).
P44		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(6-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 МГц): 9,51 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,87(d, <i>J</i> = 6,6 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73(d, <i>J</i> = 12,3 Гц, 1H), 7,41(s, 2H), 7,14(s, 1H), 6,33(s, 1H), 4,28(t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H), 4,07(s, 2H), 3,68(s, 3H), 3,23(t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 463,8/465,9 (M+H).
P47		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (t, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 2,25(s, 3H). ЖХМС: m/z 478,0/480,0 (M+H)

P48		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,94 (t, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 4,20 (d, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 3,98 (d, <i>J</i> = 16,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 1H), 2,71 (d, <i>J</i> = 16,4 Гц, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 492,1/494,1 (M+H).
P49		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-(метоксиметил)-5-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): 9,34 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,4 Гц, 1H), 7,87 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,20 (t, <i>J</i> = 16,8 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,35 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86 (d, <i>J</i> = 16,0 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 522,1/524,1 (M+H).
P50		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(4,7-дифтор-5-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): δ 8,49 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 4,43 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,29 (t, <i>J</i> = 8,0, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 482,0/484,0 (M+H).

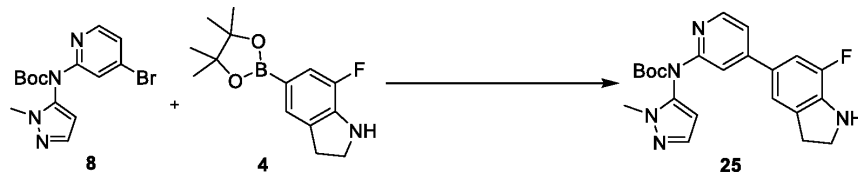
P51		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(6,7-дифтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,52 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,90(d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 4,40 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (t, J = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 481,6/483,6 (M+H).
P58		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-(метоксиметил)-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35(d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 4H), 7,03 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,05 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,58 – 3,51 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,93 (d, J = 16,3 Гц, 1H). ЖХМС: m/z 507,1/509,1 (M+H).
P59		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): δ 8,33 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,11 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,53 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,59 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,8 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 477,0/479,0 (M+H).

Пример P9:

Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (P9)



Стадия 1. Синтез t-бутил-(4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (25)



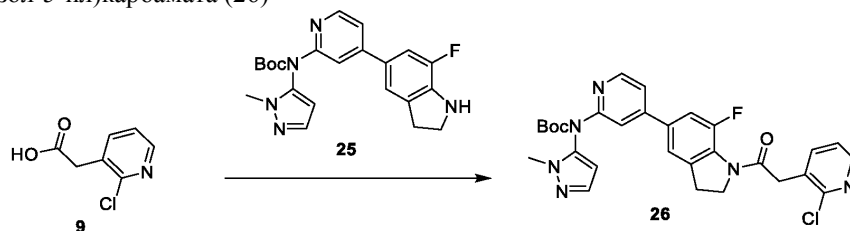
Метод I. В сухую 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли интермедиат 4 (600 мг, 2,279 ммоль), 1,4-диоксан (4 мл) и воды (0,8 мл) интермедиат 8 (563 мг, 1,595 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (167 мг, 0,2279 ммоль) и бикарбонат натрия (383 мг, 4,56 ммоль). Смесь продували азотом три раза, нагревали до 75°C и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь отфильтровывали горячей. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с

системой элюции (этилацетат/петролейный эфир = от 1/5 до 3/1), в результате чего получали Интермедиат 25 t-бутил(4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат (620 мг, твёрдое вещество). Выход: 60,45%. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,27 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 2H), 6,18 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,57 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,08 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 1,41 (s, 9H). ЖХМС: m/z 410,2(M+H).

Метод II. При комнатной температуре в сухую 250 мл круглодонную колбу последовательно добавляли интермедиат 8 (0,984 г, 2,80 ммоль), интермедиат 4 (0,88 г, 2,90 ммоль), триэтиламин (1,19 г, 12 ммоль), 1,4-диоксан (15 мл), дистиллированную воду (3 мл), а затем добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (240 мг, 0,3 ммоль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат: петролейный эфир = 1:3~1:5), в результате чего получали Интермедиат 25 t-бутил(4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат (1,0 г, твёрдое вещество). Выход 88%. ЖХМС: m/z 410,1 (M+H).

Метод III. В круглодонную колбу (50 мл) последовательно добавляли интермедиат 8 (1,80 г), интермедиат 4 (2,15 г), метилтетрагидрофуран (15 мл), триэтиламин (2,06 г), чистую воду (3,6 г) и $\text{Pd}(\text{ddpf})\text{Cl}_2$ (1,25 г). Полученную смесь продували азотом три раза и оставляли реагировать в течение примерно 15 ч, поддерживая температуру при 65~75°C. После завершения реакции определяемого путем ВЭЖХ, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли метил-третбутиловый эфир (МТБЕ) и воду до растворения при перемешивании. Раствор отфильтровывали с использованием вакуума на датомите. Остаток на фильтре промывали. Полученные фильтраты укладывали слоями. Органический слой промывали водой дважды. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли по каплям н-гептан и перемешивали при пониженной температуре. После фильтрации с использованием вакуума при пониженном давлении, осадок на фильтре промывали метил t-бутиловым эфиром и высушивали в печи при пониженном давлении, в результате чего получали Интермедиат 25 t-бутил(4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат 1,72 г. ЖХМС: m/z 410,1 (M+H).

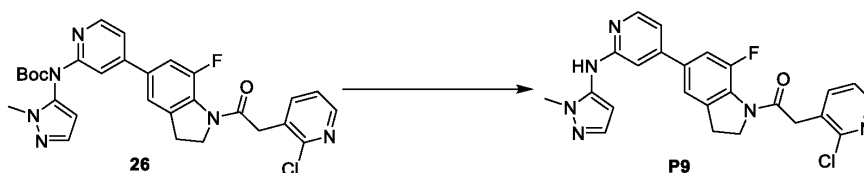
Этап 2: синтез 1-бутил-(4-(1-(2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетил)-7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамата (26)



Метод I. В сухую 25 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 9 2-хлорпиридин-3-уксусную кислоту (493 мг, 2,876 ммоль), As_2O_3 (285 мг, 2,80 ммоль) и ТГФ (3 мл). Указанную реакционную смесь выдерживали при 75°C в течение 1 ч и к ней добавляли дополнительный Интермедиат 25 (620 мг, 1,514 ммоль), ТГФ (2 мл), ДМФА (1 мл) и пиридин (240 мг, 3,028 ммоль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 70°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь добавляли метанол (2 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат/петролейный эфир = от 1/4 до ДХМ:MeOH = 30/1), в результате чего получали Интермедиат 26 (400 мг, светло-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 46,9%. ЖХМС: m/z 564,2(M+H).

Метод II. В 1000 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 25 (1,682 г, 4,1 ммоль), диизопропилаэтиламин (2,121 г, 16,4 ммоль), Соединение 9 (0,843 г, 4,9 ммоль), этилацетат (20 мл), 1-пропилфосфоновый ангидрид (50% раствор в этилацетате, 6,54 г, 10 ммоль). После завершения добавления указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, реакционную смесь нейтрализовали до pH 7-8 добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали под вакуумом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали t-бутил-(4-(1-(2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетил)-7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат (26) (2,033 г, бледно-жёлтое масло, неочищенный продукт). ЖХМС: m/z 562,5/564,5(M+H).

Стадия 3. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он (P9)

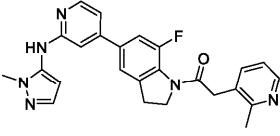
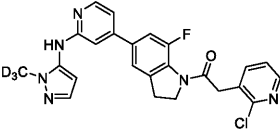
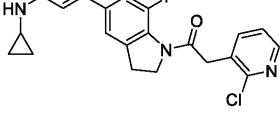


Метод I. В сухую 25 мл одногорлую колбу при комнатной температуре добавляли интермедиат 26 (350 мг, 0,622 ммоль), TFA (709 мг, 6,22 ммоль), ацетонитрил (5 мл) и H₂O (0,5 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при 40°C в атмосфере азота в течение 8 ч. После завершения реакции определяемого по данным ЖХМС, неочищенный продукт очищали с помощью препаративной жидкостной хроматографии, в результате чего получали продукт P9 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он (135 мг, жёлтое твёрдое вещество). Выход: 46,9%. ЖХМС: m/z 463,1(M+H).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,35 (dd, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 4,28 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,21 (t, J=8,0 Гц, 2H).

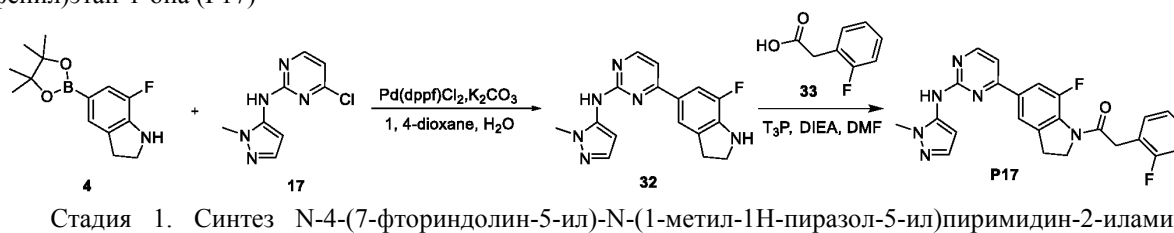
Метод II. В сухую 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли дихлорметан (15 мл) и Интермедиат 26 (2,033 г, 3,6 ммоль), а затем медленно добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, по каплям добавляли насыщенный водный раствор карбонат натрия и устанавливали pH 7-8. Указанную реакционную смесь расслаивали и экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. В полученную суспензию добавляли воду (20 мл) при перемешивании и перемешивали в ледяной бане в течение 1-2 ч. После фильтрации с использованием вакуума, осадок на фильтре промывали водой (10 мл) один раз и высушивали в печи при пониженном давлении, в результате чего получали P9 (2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он), 1,63 г. ЖХМС: m/z 463,1 (M+H).

Соединения из примеров P45-46 и P61 получали аналогично получению соединения из примера P9 в соответствии с общей схемой С как показано на фиг. 3 с использованием Интермедиата 25 или подобного интермедиата.

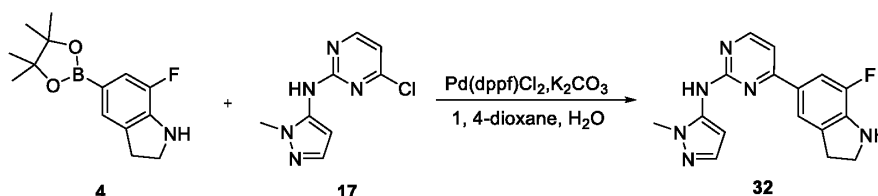
Пример	Структура	Название	Аналитические данные
P45		1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,17 – 8,12 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 12,2 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,26 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H). ЖХМС: <i>m/z</i> 443,0 (M+H).
P46		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-(деутериометил)-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 8,83 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,10 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,29 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 466,0/468,0 (M+H).
P61		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(5-(2-циклопропиламино)пиримидин-4-ил)-7-фториндолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,34 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45–7,40 (m, 2H), 6,93–6,78 (m, 3H), 4,27 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,59–2,55 (m, 1H), 0,73–0,71 (m, 2H), 0,47–0,42 (m, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 422,9(M+H).

Пример P17.

Синтез 1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-фторфенил)этан-1-она (P17)



Стадия 1. Синтез N-4-(7-фториндолин-5-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-иламина (32)

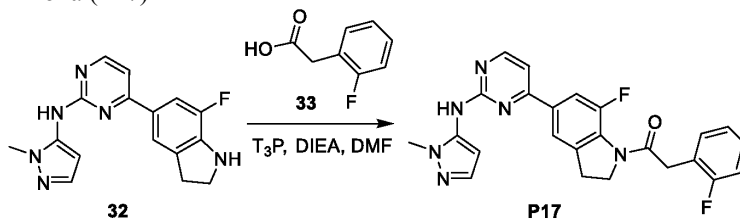


В сухую 100 мл круглодонную колбу, соединение 4 7-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)индолин (900 мг, 3,80 ммоль), соединение 17 4-хлор-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)пиримидин-2-амин (800 мг, 3,80 ммоль), карбонат калия (1,1 г, 7,60 ммоль), (1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (II) дихлорид (278 мг, 0,38 ммоль) и 1,4-диоксан (20,0 мл) при комнатной температуре добавляли, Указанную реакционную смесь продували азотом пять раз, нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:10), в результате чего по-

лучали Интермедиат 32 N-4-(7-фториндолин-5-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-иламин (150 мг, белое твёрдое вещество). Выход: 12,0%.

ЖХМС: m/z 311,0 (M+H).

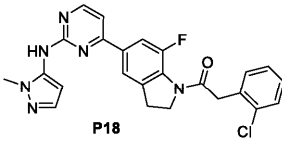
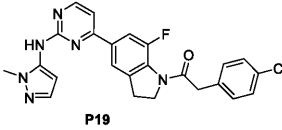
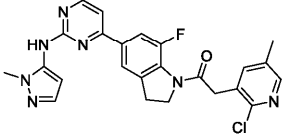
Стадия 2. Синтез 1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-фторфенил)этан-1-она (P17)



В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 32 N-4-(7-фториндолин-5-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)пиримидин-2-иламин (50 мг, 0,16 ммоль), Соединение 33 2-(2-фторфенил)уксусную кислоту (25 мг, 0,16 ммоль), N,N-диизопропилаэтиламин (0,1 мл, 0,64 ммоль), 1-пропилфосфоновый ангидрид (407 мг, 50% (мас.%) раствор в этилацетате (0,64 ммоль) и N,N-диметилформамид (1,0 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к ней добавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом (150 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×5), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:1), в результате чего получали продукт P17 1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-фторфенил)этан-1-он (16,7 мг, светло-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 20,0%. ЖХМС: m/z 447,0 (M+H).

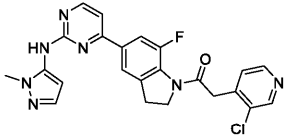
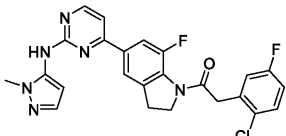
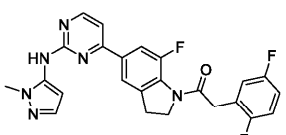
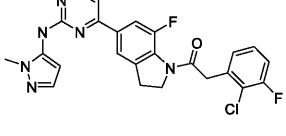
^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 МГц): δ 9,48 (s, 1H), 8,51 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,46 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,41-7,31 (m, 3H), 7,19 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,29 (s, 1H), 4,26 (t, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, $J=8,0$ Гц, 2H).

Соединения из примеров P18-P20, P23-P25, P28-31, P33, P37-39 и P54-57 получали в соответствии с общей схемой С как показано на фиг. 3 с использованием Интермедиата 32 или подобных интермедиатов.

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
P18		2-(2-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 9,46 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,46-7,41 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,27 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,21 (d, <i>J</i> = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 462,9 (M+H).
P19		2-(4-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц): δ 9,46 (s, 1H), 8,50 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Гц, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,23 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 462,9 (M+H).
P20		2-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ 9,48 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,30 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H). ЖХМС: m/z 477,9/479,9 (M+H).

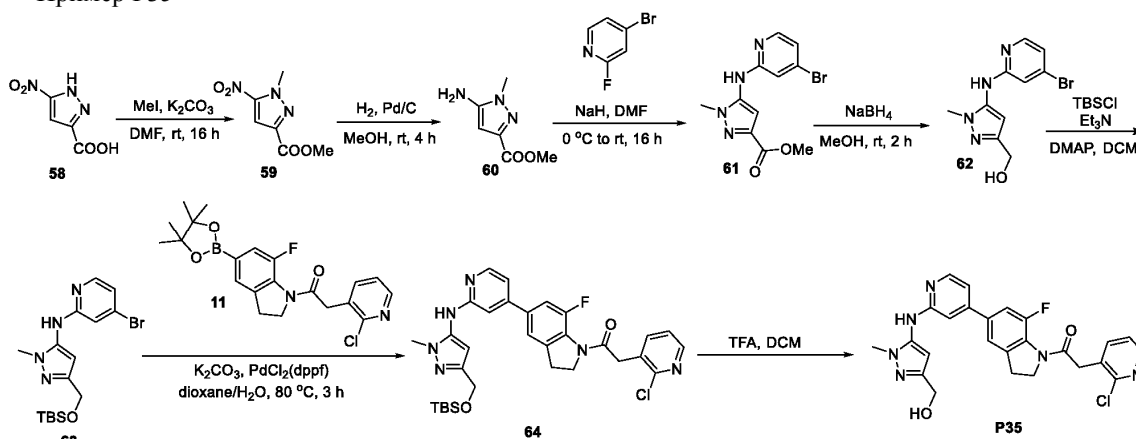
P23		2-(3-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆ , 400 МГц) δ 9,49 (s, 1H), 8,52 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,41–7,32 (m, 4H), 7,27 (d, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,24 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,21 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 462,9 (M+H).
P24		2-(2-бромфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 12,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 2H), 7,23 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> = 7,9 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 507,0/509,0 (M+H).
P25		1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-йодофенил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,85 (d, <i>J</i> = 8,2 Гц, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 5,3 Гц, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,17 – 6,92 (m, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 1,8 Гц, 1H), 4,28 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 555,0 (M+H).
P28		2-(3-хлорпиридин-2-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 8,81 (s, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 4,8, 1,4 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 2H), 7,34 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 463,0 (M+H).

P29		2-(6-хлорпиридин-2-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> 6) δ 8,83 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (dd, <i>J</i> = 7,6, 5,2 Гц, 1H), (m, 2H), 7,34(d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27(d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,20 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 463,0 (M+H).
P30		2-(2-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-оксоэтил)бензонитрил	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6, 400 МГц): δ 9,46 (s, 1H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,69 (td, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,2 Гц, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 1H), 4,31 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,70 (s, 4H), 3,24 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 454 (M+H).
P31		2-(2-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> 6, 400 МГц): δ 8,81 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,47–7,39 (m, 3H), 7,35–7,27 (m, 3H), 7,09 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,25 (t, <i>J</i> = 8,0 Гц, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,21 (t, <i>J</i> = 7,8 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 462,0 (M+H)
P33		2-(2-хлор-4-фторпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,47 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,37 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, <i>J</i> = 12,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,31 (t, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,40 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,30 (t, <i>J</i> = 7,6 Гц, 2H). ЖХМС: <i>m/z</i> 481,9/483,9 (M+H).

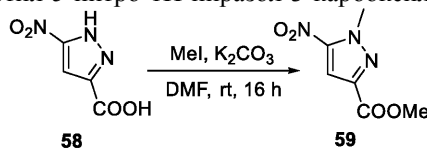
P37		2-(3-хлорпиридин-4-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,58 (s, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Гц, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 8 Гц, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,28 (t, J = 8 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 463,9/466,0 (M+H).
P38		2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,47 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8 Гц, 3,6 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 8,8 Гц, 2,8 Гц, 1H), 7,08 (t, J = 8 Гц, 1H), 6,35 (d, J = 2 Гц, 2H), 4,35 (t, J = 8 Гц, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (t, J = 7,2 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 481,0/482,9 (M+H)
P39		2-(2,5-дифторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц): 8,46 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,35 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (t, J = 8,0 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 465,0 (M+H)
P54		2-(2-хлор-3-фторфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO) δ9,47 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92(s, 1H), 7,84(d, J = 12,6 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,40-7,33(m, 3H), 7,31-7,26(m, 1H), 6,28 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 4,28 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,23 (t, J = 7,8 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 480,9 (M+H).

P55		3-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)пропан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,28 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,16 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), ЖХМС: m/z 476,9 (M+H)
P56		2-(4-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,84 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,27 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 4,31 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,25 (t, J = 7,6 Гц, 2H). ЖХМС: m/z 463,9 (M+H).
P57		1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)этан-1-он	^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8,17 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 12,01 Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,09 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,27 (t, J = 7,8 Гц, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,23 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 3,04-2,98 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,58-1,55 (m, 2H). ЖХМС: m/z 513,0 (M+H).

Пример P35



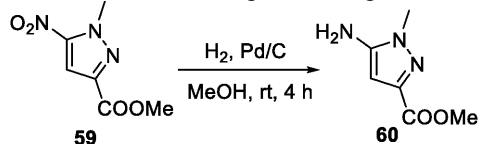
Стадия 1. Синтез метил 1-метил-5-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (59)



В 100 мл круглодонную колбу в водяной бане со льдом последовательно добавляли соединение 58 (5,0 г, 12,74 ммоль), карбонат калия (1,94 г, 14,0 ммоль), N,N-диметилформамид (50 мл) и потом добав-

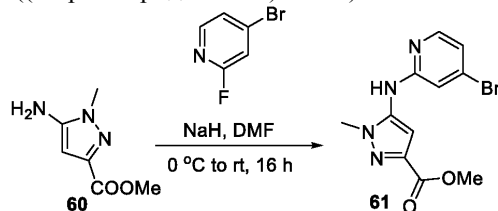
ляли по каплям раствор йодометана (3,80 г, 26,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл). После завершения указанного добавления по каплям указанную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь добавляли воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:20), в результате чего получали метил 1-метил-5-нитро-1Н-пиразол-3-карбоксилат 59 (1,0 г, белое твердое вещество). Выход: 17,0%. ЖХМС: m/z 185,9 (M+H).

Стадия 2. Синтез метил 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (60)



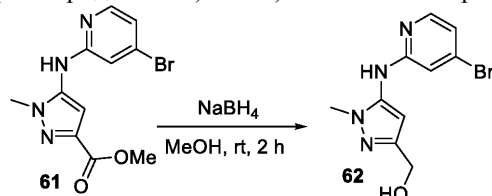
Соединение 59 (200 мг, 1,081 ммоль) при комнатной температуре растворяли в метаноле (10 мл) и к полученной смеси добавляли Pd/C (10%, 90 мг). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч в атмосфере водорода при давлении 1 атм. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, указанную реакционную смесь отфильтровывали с использованием вакуума. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали метил 5-амино-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат 60 (145 мг, светло-желтое масло). Выход: 87,0%. ЖХМС: m/z 156 (M+H).

Стадия 3. Синтез метил-5-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (61)



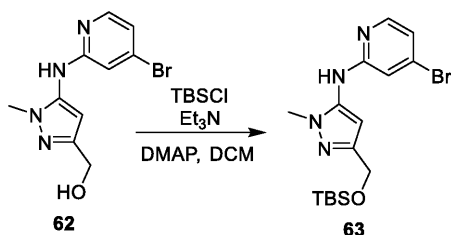
При комнатной температуре в 50 мл круглодонную колбу последовательно добавляли соединение 60 (650 мг, 4,19 ммоль) и N,N-диметилформамид (10 мл), а потом порциями добавляли гидрид натрия (335 мг, 8,38 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, к ней добавляли 2-бром-4-фторпиридин (1,47 г, 8,387 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции определяемого с помощью ЖХМС, в указанную реакционную смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×5). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили с использованием безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:4), в результате чего получали метил 5-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат 61 (130 мг, бледно-желтое твердое вещество). Выход: 10%. ЖХМС: m/z 310,9/312,9 (M+H).

Стадия 4. Синтез (5-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанола (62)



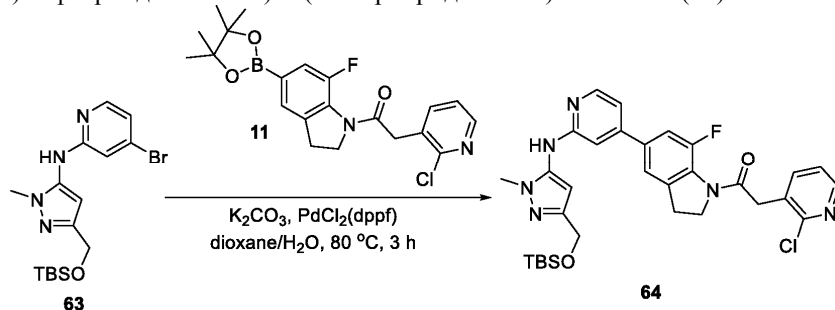
Соединение 61 (130 мг, 0,418 ммоль) при комнатной температуре растворяли в безводном метаноле (25 мл) и порциями добавляли борогидрид натрия (156 мг, 4,18 ммоль). После завершения добавления указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 4:1), в результате чего получали (5-((4-бромпиридин-2-ил)амино)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанол 62 (100 мг, белая смола). Выход: 85%. ЖХМС: m/z 282,9/284,9 (M+H).

Стадия 5. Синтез N-(3-(((1-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-(4-бромпиридин-2-ил)-амина (63)



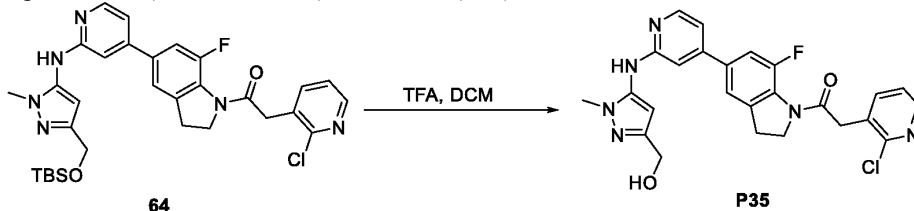
В 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 62 (100 мг, 0,355 ммоль), *t*-бутилдиметилсилил хлорид (532 мг, 3,55 ммоль), триэтиламин (358 мг, 3,55 ммоль), 4-диметиламинопиридин (4,33 мг, 0,036 ммоль), дихлорметан (10 мл). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции в указанную реакционную смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 1:5), в результате чего получали *N*-(3-(((*t*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-*N*-(4-бромпиридин-2-ил)амин 63 (50 мг, светло-жёлтое масло). Выход: 33,0%. ЖХМС: *m/z* 396,9/398,9 (*M*+*H*).

Стадия 6. Синтез 1-(5-(2-(((1-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-7-фториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (64)



В 50 мл круглодонную колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 63 (50 мг, 0,126 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,2 мг, 0,0126 ммоль), карбонат калия (26,1 мг, 0,189 ммоль), соединение 11 (52,5 мг, 0,126 ммоль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с системой элюции (этилацетат : петролейный эфир = 5:1), в результате чего получали 1-(5-(2-(((1-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)-7-фториндолин-1-ил)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)этан-1-он 64 (60 мг, бледно-жёлтое масло). Выход: 78,5%. ЖХМС: *m/z* 606,5/608,5 (*M*+*H*).

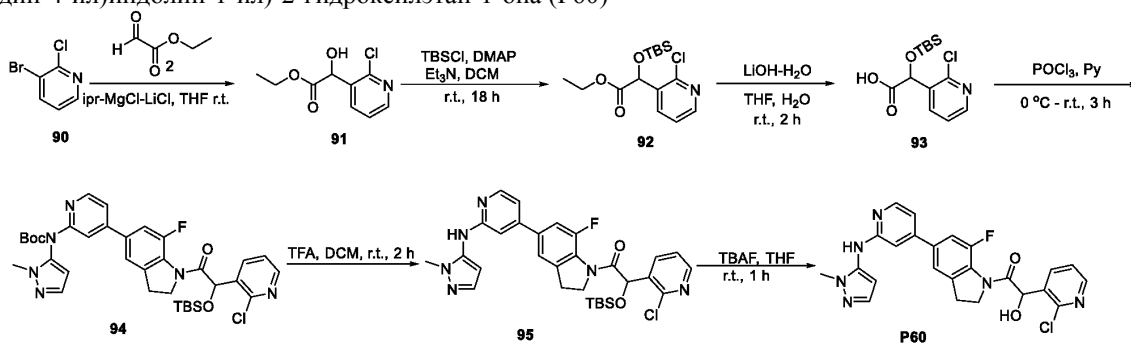
Стадия 7. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (P35)



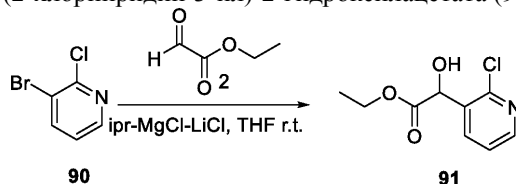
В 50 мл колбу при комнатной температуре последовательно добавляли соединение 64 (60 мг, 0,099 ммоль), трифторуксусную кислоту (2 мл), дихлорметан (10 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно к ней добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×5). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством препаративной жидкостной хроматографии (Колонка: Gemini-C18 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: $\text{ACN}-\text{H}_2\text{O}$ (0,1%FA), градиент: 10-60), в результате чего получали 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((3-(гидроксиметил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он P35 (12 мг, бледно-жёлтое твёрдое вещество). Выход: 25%.

^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц): 8,33 (d, *J* = 3,2 Гц, 1H), 8,15 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,37 (t, *J* = 7,6 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 7,2 Гц, 2H). ЖХМС: *m/z* 492,9/494,9 (*M*+*H*).

Пример Р60. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-((1-метил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксилэтан-1-она (Р60)

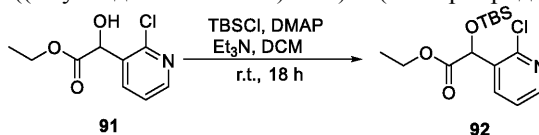


Стадия 1. Синтез этил-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-2-гидроксиацетата (91)



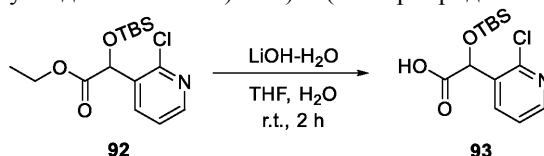
В сухую 250 мл круглодонную колбу в ледяной бане добавляли соединение 90 (6,0 г, 0,031 моль), тетрагидрофуран (100 мл), комплекс изопропилхлорид магния - хлорид лития (31 мл, 40,3 моль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза, оставляли нагреваться естественным путём до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали в водяной бане со льдом, к ней добавляли соединение 2 (3,2 г, 0,031 моль), оставляли нагреваться естественным путём до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, реакцию останавливали насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1:10), в результате чего получали этил-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-2-гидроксиацетат 91 (1,4 г, бледно-жёлтое масло). Выход: 21%. ЖХМС: m/z 216,0 (M+H).

Стадия 2. Синтез этил 2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетата (92)



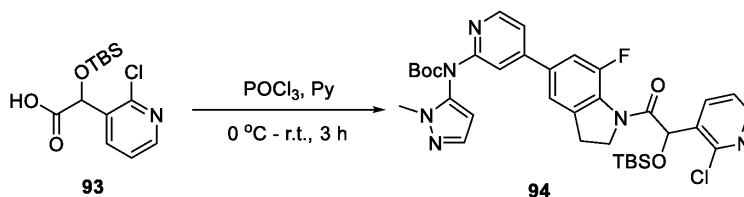
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 91 (800 мг, 3,7 ммоль), дихлорметан (50 мл), t-бутилдиметилсилил хлорид (2796 мг, 18,5 ммоль), 4-диметиламино-пиридин (452 мг, 3,7 ммоль), триэтиламин (3740 мг, 37,0 ммоль). Указанную реакционную смесь продували азотом три раза и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакцию гасили добавлением ледяной воды (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (60 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1:20), в результате чего получали этил-2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетат 92 (640 мг, бесцветное масло). Выход: 52%. ЖХМС: m/z 330,0 (M+H).

Стадия 3. Синтез 2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)уксусной кислоты (93)



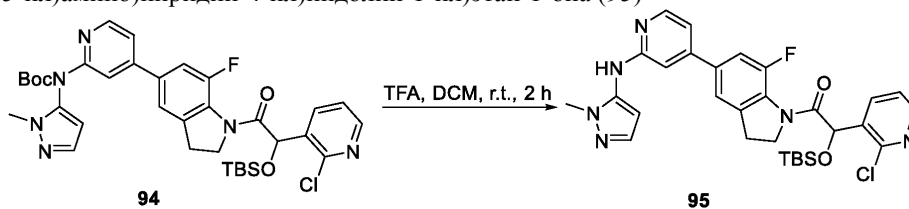
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 92 (640 мг, 1,94 ммоль), гидроксид лития моногидрат (244 мг, 5,81 ммоль), тетрагидрофуран (20 мл), воду (4 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и устанавливали pH раствор, равный 7, с помощью 1N водной соляной кислоты. Твердое вещество осаждали, отфильтровывали и сушили, в результате чего получали 2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)уксусную кислоту 93 (180 мг, белое твёрдое вещество). Выход: 31%. ЖХМС: m/z 302,0 (M+H).

Стадия 4. Синтез t-бутил N-(4-(1-(2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетил)-7-фториндол-5-ил)пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)карбамата (94)



В сухую 100 мл круглодонную колбу в ледяной бане добавляли соединение 93 (243 мг, 0,6 ммоль), Соединение 25 (180 мг, 0,6 ммоль), оксихлорид фосфора (273 мг, 1,8 ммоль) и пиридин (20 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 ч, разбавляли добавлением ледяной воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенную органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (этилацетат : петролейный эфир = 1:3), в результате чего получали t-бутил-N-(4-(1-(2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)ацетил)-7-фториндол-5-ил)пиридин-2-ил)-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбамат 94 (250 мг). Выход: 61%. ЖХМС: m/z 692,5 (M+H).

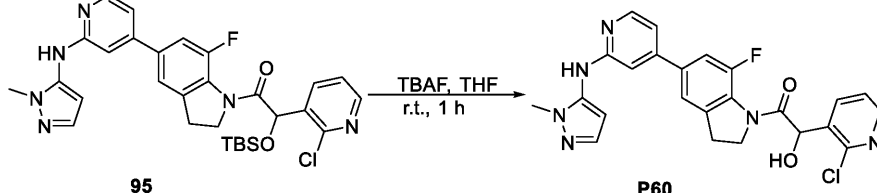
Стадия 5. Синтез 2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-она (95)



В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 94 (250 мг, 0,36 ммоль), дихлорметан (20 мл) и трифторуксусную кислоту (5 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, охлаждали в ледяной бане, нейтрализовали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 2-((t-бутилдиметилсилил)окси)-2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он 95 (200 мг, бесцветное масло). Выход: 93%.

ЖХМС: m/z 593,1 (M+H).

Стадия 6. Синтез 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксилэтан-1-она (P60)



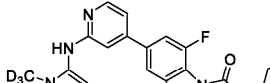
В сухую 100 мл круглодонную колбу при комнатной температуре добавляли соединение 95 (200 мг, 0,34 ммоль), тетрагидрофуран (4 мл), фторид тетрабутиламмония (1N раствор в ТГФ, 4 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили при помощи безводного сульфата натрия и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат : петролейный эфир = 1:20), в результате чего получали 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксилэтан-1-он P60 (120 мг, белое твердое вещество), которое затем перекристаллизовывали из смеси этилацетат : n-гексан = 1:2, в результате чего получали 2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксилэтан-1-он P60 (55 мг, белое твердое вещество). Выход: 34%.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,38 (dd, J=2,0, 4,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,6 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,41 (d, J=12 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,77 (d, J=6,4 Гц, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H).

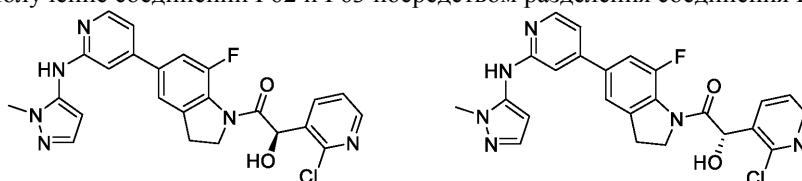
ЖХМС: m/z 479,0 (M+H).

Соединение из примера P64 получали аналогично получению соединений из пример 60 с использованием интермедиатов, сходных с Интермедиатом 25.

Пример	Структура	Название	Аналитические данные
--------	-----------	----------	----------------------

P64		2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-деутериометил-1Н-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он	¹Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-<i>d</i>₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,38 (dd, <i>J</i> = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (dd, <i>J</i> = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, <i>J</i> = 4,8, 7,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 12 Гц, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 7,09 (dd, <i>J</i> = 1,2, 5,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 6,27 (d, <i>J</i> = 1,2 Гц, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 6,4 Гц, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H). ЖХМС: m/z 482,0 (M+H).
-------------------	---	---	--

Стадия 7. Получение соединений Р62 и Р63 посредством разделения соединения Р60



Условия разделения:

хиральная колонка: AD-H, 0,46 см I.D. длиной X15 см;

подвижная фаза: НЕР:IPA (0,1%DEA) = 60:40:

скорость потока: 0,5 мл;

длина волны детекции: УФ 254 нм;

температура колонки: 25°C.

Соединение, которое элюировалось первым (Пик 1), обозначили как Р62.

¹H-NMR (400 МГц, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J=4,2 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,77 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,37-4,41 (m, 1H), 4,26 - 4,14 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (dd, J=13,4, 7,2 Гц, 2H).

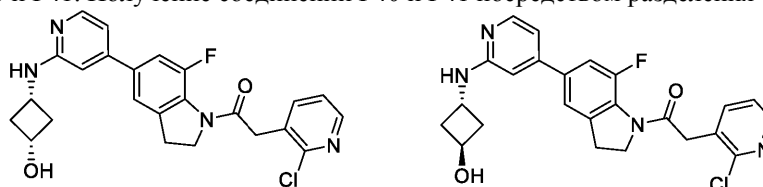
ЖХМС: m/z 479,0 (M+H).

Соединение, которое элюировалось вторым (Пик 2), обозначили как Р63.

¹H-NMR (400 МГц, DMSO) δ 8,81 (s, 1H), 8,38 (dd, J=4,8, 1,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,02 (dd, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=7,6, 4,8 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,34 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,09 (dd, J=5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,61 (d, J=6,8 Гц, 1H), 6,27 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,77 (d, J=6,8 Гц, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (dd, J=13,4, 7,2 Гц, 2H).

ЖХМС: m/z 479,0 (M+H).

Примеры Р40 и Р41. Получение соединений Р40 и Р41 посредством разделения соединения Р53



Условия разделения:

хиральная колонка: Chiralpak-OJ, 0,46 см I.D. длиной 25 см;

подвижная фаза: ГЕКС-EtOH (0,2% DEA) = 50: 50;

скорость потока: 0,8 мл;

длина волны детекции: УФ 214/254 нм;

температура колонки: 40°C.

Соединение, которое элюировалось первым (Пик 1), обозначили как P40.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 МГц): 8,34 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,98 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 6,94-6,92(m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,51-4,48 (m, 1H), 4,37 (t, J=8 Гц, 2H), 4,30-4,27 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,28 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,35-2,31 (m, 2H).

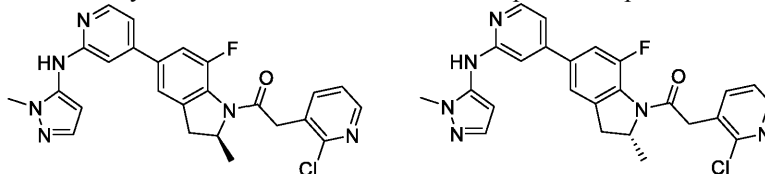
ЖХМС: m/z 452,8/454,9 (M+H).

Соединение, которое элюировалось вторым (Пик 2), обозначили как P41.

¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 8,33 (d, J=4,8 Гц, 1H), 7,97(d, J=6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 2H), 6,96(d, J=5,6 Гц, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,37 (t, J=7,6 Гц, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,10-4,03 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,29 (t, J=8 Гц, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H).

ЖХМС: m/z 452,8/454,9 (M+H).

Примеры Р42 и Р43. Получение соединений Р42 и Р43 посредством разделения соединения Р16



Условия разделения:

хиральная колонка: OJ, 0,46 см I.D.* длиной 25 см;

подвижная фаза: n-гексан:этанол (0,2% диэтиламин) = 50:50;

скорость потока: 0,8 мл;

длина волны детекции: УФ 214/254 нм;

температура колонки: 40°C.

Соединение, которое элюировалось первым (Пик 1), обозначили как Р42.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,34 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,2 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,97-4,89 (m, 1H), 4,18 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,96 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 1H), 2,72 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H).

ЖХМС: m/z 476,9 (M+H).

Соединение, которое элюировалось вторым (Пик 2), обозначили как Р43 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,34 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=6,8 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,10 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,98-4,89 (m, 1H), 4,18 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,96 (d, J=16,8 Гц, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,51 (m, 1H), 2,72 (d, J=16,0 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,4 Гц, 3H).

ЖХМС: m/z 476,9 (M+H).

Рабочий пример I. Анализ химической стабильности.

1. Способы и условия детекции, используемые при анализе химической стабильности.

Способ детекции: сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография (СВЭЖХ).

Условия хроматографирования:

система: система для сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии включающая насос, автоматический инжектор проб, детектор и колоночный термостат;

колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1*50 мм, 1,7 мкм);

детектор: детектор с фотодиодной матрицей (PDA);

длина волны детектора: 225 нм

подвижная фаза: А: 0,05% трифторуксусная кислота в воде;

В: ацетонитрил;

градиент:

Время (мин)	А%	В%
0	95	5
15	50	50
16	20	80
19	20	80
20	95	5
24	95	5

скорость потока: 0,4 мл/мин;

температура колонки: 40°C;

объем пробы: 2 мкл.

2. Исследование химической стабильности соединений согласно настоящему изобретению.

(1) Приготовление растворов тестируемого соединения Р9.

Соединение Р9 получали в виде растворов в разных буферных системах в концентрации 0,2 мг/мл с применением PEG400 в качестве сорастворителя. Указанные растворы применяли для исследования химической стабильности. Получали растворы с различными значениями pH, имеющие следующий состав:

Тип растворов	Система растворителей	Установленное значение pH
Раствор, pH 7,4	10% PEG400 + 90% фосфатный буфер с pH 7,4, значение pH доведено до 7,4 разбавленной фосфорной кислотой	7,43
Раствор, pH 6,8	10% PEG400 + 90% фосфатный буфер с pH 6,8, значение pH доведено до 6,8 разбавленной фосфорной кислотой	6,81
Раствор, pH 2,0	10% PEG400 + 90% раствор HCl с pH 2,0	1,99

Условия для анализа химической стабильности: растворы соединения Р9 с различными значениями pH хранили при 37°C в течение 24 ч. Содержание соединения Р9 определяли с применением ВЭЖХ через 0, 4, 8, 12, 14 и 24 ч.

(2) Результаты, полученные при анализе химической стабильности тестируемого соединения Р9 в растворах с различными значениями pH

Раствор Соединения Р9, pH 7,4						
Время	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	14 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,0	100,3	101,4	100,9	101,3	101,1
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,72	0,67	0,65	0,67	0,71	0,74
Раствор Соединения Р9, pH 6,8						
Время	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	14 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,0	101,0	101,4	101,6	100,8	101,7
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,75	0,69	0,71	0,71	0,68	0,68
Раствор Соединения Р9, pH 2,0						
Время	0 ч	4 ч	8 ч	12 ч	14 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,0	100,1	101,0	100,6	100,6	101,0
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,84	0,85	0,85	0,85	0,84	0,85

(3) Заключение.

Результаты указанного исследования показали, что содержание загрязняющих примесей значимо не увеличивалось после хранения соединения Р9 в растворах со значениями pH 2,0, pH 6,8 и pH 7,4 при 37°C в течение 24 ч и что соединение Р9 обладало хорошей химической стабильностью.

3. Исследование химической стабильности референсного соединения.

Аналогичным образом, с применением вышеописанного способа исследовали химическую стабильность соединения А107 согласно WO 2017/114510 А1 в растворах со значениями pH 1,2, pH 6,8, pH 7,4.

(1) Приготовление растворов соединения А107.

(1.1) Приготовление раствора соединения А107 (pH 1,2).

Композиция раствора: 10% PEG400 + 5% солютола (Solutol HS-15) + 85% разбавленной соляной кислоты с pH 1,2.

Концентрация: 0,2 мг/мл.

Способ приготовления: соединение А107 взвешивали, добавляли PEG400 и Solutol HS-15 в указанном выше количестве и перемешивали на вортексе с получением прозрачного раствора. В указанный раствор добавляли разбавленную соляную кислоту с pH 1,2 в указанном выше количестве и перемешивали до однородности.

(1.2) Приготовление раствора соединения А107 (pH 6,8).

Композиция раствора: 10% PEG400 + 5% Solutol HS-15 + 85% фосфатного буфера с pH 6,8.

Концентрация: 0,2 мг/мл.

Способ приготовления: соединение А107 взвешивали, добавляли PEG400 и Solutol HS-15 в указанном выше количестве и перемешивали на вортексе с получением прозрачного раствора. В указанный раствор добавляли фосфатный буфер с pH 6,8 в указанном выше количестве и перемешивали до однородности.

(1.3). Приготовление раствора соединения А107 (pH 7,4).

Композиция раствора: 10% PEG400 + 5% Solutol HS-15 + 85% фосфатного буфера с pH 7,4.

Концентрация: 0,2 мг/мл.

Способ приготовления: соединение А107 взвешивали, добавляли PEG400 и Solutol HS-15 в указанном выше количестве и перемешивали на вортексе с получением прозрачного раствора. В указанный раствор добавляли фосфатный буфер с pH 7,4 в указанном выше количестве и перемешивали до однородности.

(2) Результаты, полученные в анализе химической стабильности соединения А107 при различных значениях pH

Раствор Соединения A107, pH 7,4						
Время	0 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,00	98,32	97,42	95,86	94,98	84,39
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,48	2,15	3,05	4,6	5,48	16,02
Раствор Соединения A107, pH 6,8						
Время	0 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,00	99,52	99,23	98,74	98,47	95,24
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,39	0,87	1,16	1,65	1,91	5,13
Раствор Соединения A107, pH 2,0						
Время	0 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Процент (%) от площади пика соединения в исходной точке	100,00	99,94	99,90	99,83	99,79	99,27
Процент (%) от площади пиков суммы примесей	0,35	0,41	0,45	0,52	0,56	1,08

Результаты из приведенной выше таблицы показали, что содержание загрязняющих примесей значительно увеличивалось после хранения соединения A107 согласно WO 2017/114510 A1 в растворах со значениями pH 1,2, pH 6,8 и pH 7,4 при 37°C в течение 24 ч и что соединение A107 обладало неудовлетворительной химической стабильностью в кислотных, нейтральных и слабощелочных условиях.

Рабочий пример II. Анализ ферментативной активности *in vitro*.

В указанном примере определяли полумаксимальную ингибиторную активность соединений согласно настоящему изобретению в отношении киназы ERK2 (значение IC₅₀).

(1). Материалы и инструменты.

Фермент: регулируемая внеклеточными сигналами киназа ERK2 (PV3595, Invitrogen).

Набор: набор для анализа Z'-LYTE® Protein Kinase Assay Kit с Ser/Thr3-пептидом (PV3176, Invitrogen).

Компоненты набора: субстрат Z'-LYTE™ Ser/Thr3-пептид (PV3200).

Субстрат для фосфорилирования Z'-LYTE™ Ser/Thr3-Фосфопептид (PV3215).

5X киназный буфер: 250 mM HEPES (pH 7,5), 50 mM MgCl₂, 5 mM ЭГТК, 0,05% BRIJ-35 (PV3189, Invitrogen) АТФ (PV3227, Invitrogen).

Проявочный реагент А (PV3295, Invitrogen).

Проявочный буфер (P3127, Invitrogen).

Стоп-реагент (P3094, Invitrogen).

Микропланшетный ридер: мультимодальный микропланшетный ридер PerkinElmer EnVision®.

Микропланшет: черный 384-луночный микропланшет с мелкими лунками (6008269, PerkinElmer).

(2) Протокол анализа.

Для применения уравнивали субстрат Z'-LYTE™ Ser/Thr3-пептид, субстрат для фосфорилирования Z'-LYTE™ Ser/Thr3-фосфопептид, 1X киназный буфер (5X киназный буфер пятикратно разводили ультрачистой водой), АТФ, проявочный реагент А, проявочный буфер и стоп-реагент до достижения комнатной температуры. Скрининговые концентрации для детекции эффекта соединений согласно настоящему изобретению на активность киназы ERK были представлены семью 3-кратными серийными разведениями, начиная с 1 мкМ (с 0,2 мкМ для положительного лекарственного контроля) с применением 4% ДМСО в качестве соразтворителя. В 384-луночный микропланшет добавляли 5 мкл ферментной системы (50 mM HEPES pH 7,5, 1 mM ЭГТК, 10 mM MgCl₂, 0,01% Brij-35, 4 мкМ субстрат, 0,8 нг/мкл фермента), 2,5 мкл соединения, 2,5 мкл 400 мкМ АТФ, после чего инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин в темноте. После завершения реакции добавляли во все реакционные лунки по 5 мкл проявочного агента (проявочный реагент А), разведенного проявочным буфером (проявочный буфер), а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин в темноте. Добавляли в каждую лунку по 5 мкл стоп-агента для остановки реакции. Определяли флуоресценцию с применением мультимодального ридера для микропланшетов PerkinElmer EnVision® (длина волны возбуждения 400 нм, длина волны излучения 460 нм и 528 нм).

Скорость ингибирования в каждой лунке рассчитывали на основании данных для лунки со 100%

субстрата для фосфорилирования и лунки с 0% субстрата для фосфорилирования, используя следующий способ анализа данных:

$$\% \text{ фосфорилирования} = 1 - \{ (\text{интенсивность излучения} \times F_{100\%} - C_{100\%}) / [C_{0\%} - C_{100\%} + \text{интенсивность излучения} \times (F_{100\%} - F_{0\%})] \} \times 100;$$

$$\% \text{ ингибирования} = 100 \times (1 - \% \text{ фосфорилирования в лунке с тестируемым соединением} / \% \text{ фосфорилирования для контроля с 0\% ингибированием})$$

где

интенсивность излучения = флуоресцентное излучение образца при 445 нм/флуоресцентное излучение образца при 520 нм.

$F_{100\%}$ = среднее значение флуоресцентного излучения для контрольной лунки со 100% субстрата для фосфорилирования при 520 нм.

$F_{0\%}$ = среднее значение флуоресцентного излучения для контрольной лунки с 0% субстрата для фосфорилирования при 520 нм.

$C_{100\%}$ = среднее значение флуоресцентного излучения для контрольной лунки со 100% субстрата для фосфорилирования при 445 нм.

$C_{0\%}$ = среднее значение флуоресцентного излучения для контрольной лунки с 0% субстрата для фосфорилирования при 445 нм.

Тесты проводили в двух повторах. Значения IC_{50} вычисляли на основании ингибирования киназы тестируемыми соединениями в диапазоне различных концентраций.

(3) Результаты.

Данные об ингибиторной активности соединений согласно настоящему изобретению в отношении активности киназы ERK2 (IC_{50}) представлены в таблице ниже, где А: означает, что IC_{50} соединения была меньше или равна 10 нМ; В: означает, что IC_{50} соединения была больше 10 нМ и меньше 100 нМ; С: означает, что IC_{50} соединения была больше или равна 100 нМ и меньше 1 мкМ.

Данные об ингибиторной активности соединений согласно настоящему изобретению в отношении активности киназы ERK2

№ Соединения	ERK2 IC_{50}
P1	C
P2	B
P3	B
P4	B
P5	A
P6	B
P7	B
P8	C
P9	A
P10	A
P11	B
P12	B
P13	C
P14	B
P17	B
P18	A
P19	C
P28	B
P29	B
P30	B
P31	A
P32	A
P33	B
P34	B
P35	B
P36	B
P37	B
P38	B
P39	C
P40	B
P41	B
P43	B
P44	B
P45	A
P46	A
P47	A
P48	A
P49	A
P50	C
P53	C
P54	B
P55	B
P56	B
P57	C
P58	A
P61	B

Более конкретно, значения IC_{50} для соединений P5, P9, P10, P18, P42, P59 и P60 в указанном примере составляли 8,2, 3,3, 6,1, 3,0, 2,7, 4,8 и 10 нМ соответственно.

Рабочий пример III. Клеточное исследование *in vitro*.

В указанном примере определяли ингибиторную активность соединения P9 согласно настоящему изобретению и репрезентативных соединений согласно WO 2017/114510 A1 на пролиферацию клеток линии меланомы человека A375 (значение IC_{50}).

(1) Материалы и инструменты.

Клетка: клетки линии меланомы человека A375 (CRL-1619™, ATCC).

Реагент для детекции: сульфородамин В SRB (S9012, Sigma).

Микропланшет: 96-луночный микропланшет (3599, Corning).

Микропланшетный ридер: микропланшетный ридер для разных длин волн (SpectraMax 190, Molecular Devices).

(2) Протокол анализа.

Клетки в логарифмической фазе роста высевали с подходящей плотностью (3500/лунку) в 96-луночные микропланшеты в объеме 90 мкл на лунку. После инкубации в инкубаторе с CO_2 при 37°C в течение ночи добавляли в трех повторах по 10 мкл соединения в различных концентрациях или солевого раствора в качестве контрольной среды, инкубировали в течение 72 ч и оставляли холостую лунку. После окончания действия культуральную жидкость отделяли от клеток и добавляли 10% (мас./об.) трихлоруксусную кислоту (100 мкл/лунку) для фиксации при 4°C в течение 1 ч с последующим пятикратным промыванием дистиллированной водой. После высушивания в сушильном шкафу добавляли по 100 мкл раствора SRB (4 мг/мл, раствор в 1% ледяной кислоте) в каждую лунку. После инкубации для окрашивания при комнатной температуре в течение 15 мин несвязанный SRB удаляли путем пятикратного промывания 1% ледяной кислотой. Микропланшеты высушивали в сушильном шкафу и добавляли по 150 мкл 10 мМ раствора Трис в каждую лунку. Измеряли оптическую плотность (значение OD) при длине волны 560 нм с использованием микропланшетного ридера для разных длин волн SpectraMax 190. Скорость ингибирования роста опухолевых клеток лекарственным средством рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования (\%)} = 1 - \left(\frac{\text{Значение OD в лунке с соединением}}{\text{Значение OD для отрицательного контроля}} \right) \times 100\%$$

Значения IC_{50} получали методом четырехпараметрической регрессии с использованием прилагаемого программного обеспечения для микропланшетного ридера. Анализ повторяли два раза.

Результаты анализа представлены в таблице ниже.

Сравнение данных об активности в клетках для репрезентативных соединений согласно WO 2017/114510 A1 и соединения P9 согласно настоящему изобретению

Соединение	IC_{50} для клеток A375 (мкМ)
Соединение A1 согласно WO2017/114510A1	6,10
Соединение A179 согласно WO2017/114510A1	0,957
Соединение A205 согласно WO2017/114510A1	2,70
Соединение A200 согласно WO2017/114510A1	7,80
Соединение A180 согласно WO2017/114510A1	>10,0
Соединение P9 согласно настоящему изобретению	0,363

Результаты анализа показали, что соединение P9 согласно настоящему изобретению обладает значительно более высокой активностью по сравнению с репрезентативными соединениями согласно WO 2017/114510 A1.

Рабочий пример IV. Исследование проникающей способности.

В указанном примере определяли проникающую способность соединения P9 согласно настоящему изобретению и соединения A107 согласно WO 2017/114510 A1 с применением модели лекарственной абсорбции на клетках Caco-2 *in vitro*.

(1) Материалы и инструменты.

Клетка: клетки рака кишечника человека Caco2 (HTB-37, ATCC).

Чашки Петри: Чашка Петри диаметром 10 см (430167, Corning).

Микропланшет Millicell-24 (PSHT010R5, Millipore).

Буфер: ФСБ (14190, Invitrogen).

HEPES (H0887, Sigma) HBSS (H8264, Sigma).

Вещества, относящиеся к культивированию клеток.

Высокогликозная среда DMEM (L0103-500, Biowest).

Фетальная бычья сыворотка (S1810-500, Biowest).

Трипсин (255200-056, Invitrogen).

Заменимые аминокислоты (M7145, Sigma).

Пенициллин и стрептомицин (B-13234, GIBCO).

Пируват натрия (11360-070, Invitrogen).

L-глутамин (25030-081, Invitrogen).

Требуемые реагенты:

флуоресцеин (L0144, Sigma);

пропранолол (P831800, Sigma);

колхицин (C9754, Sigma);

атенолол (A7655, Sigma).

Инструменты:

жидкостная хроматография (Waters Acquity UPLC I-Class, Waters);

масс-спектрометрия (Waters Xevo TQ-S MS/MS, Waters);

омметр (Millicell-ERS, Thermo) микропланшетный ридер (Infinite Pro, Tecan).

(2) Протокол анализа.

Получение модели с монослоем клеток Сасо-2.

1) Клетки Сасо-2 восстанавливали и инкубировали в чашке Петри диаметром 10 см в инкубаторе с 5-6% CO₂ и 95% относительной влажности при 37°C. Использовали высокоглюкозную среду DMEM с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки, 1% глутамина, 1% заменимых аминокислот, 100 Ед/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина.

2) После достижения клетками 80-90% конfluenceности клетки разделяли трипсином и центрифугировали. Супернатант утилизировали. Клетки ресуспендировали в 6 мл полной среды и подсчитывали в трех повторях.

3) Клетки собирали путем центрифугирования при 1000 об/мин в течение 5 мин и разводили с получением суспензии. Клетки высевали в 24-луночный микропланшет Millicell в концентрации 2×10^5 /мл в объеме 400 мкл на лунку. Со стороны субстрата добавляли 800 мкл культуральной среды для инкубации в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C.

4) Среду заменяли через 72 ч после высевания клеток, а затем через день. Клетки инкубировали в течение 21 дня.

Оценка клеток Сасо-2 в монослое.

1) После 21 дня инкубации целостность клеток Сасо-2 в монослое в каждой лунке оценивали путем измерения электрического сопротивления на мембране во время роста клеток.

2) Исследование проницаемости с применением маркера.

Целостность монослоя клеток Сасо-2 подтверждали с применением флуоресцентного маркера Lucifer Yellow. На 21 день роста монослоя клеток добавляли 200 мкл Lucifer Yellow (100 мкг/мл) на верхнюю сторону (апикальная сторона, AP) клеточного слоя и 800 мкл жидкости HBSS на базальную сторону (базолатеральная сторона, BL). После инкубации в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 1,5 ч собирали образцы и измеряли поглощение при длине волны 485-535 нм. Рассчитывали уровень проницаемости, который обычно составлял не более 0,4%. Холостой раствор HBSS использовали в качестве холостого контроля.

Эксперимент для изучения двустороннего транспорта.

В тех же условиях одновременно определяли транспорт лекарственного средства с верхней стороны (апикальная сторона, AP) на базальную сторону (базолатеральная сторона, BL), а также со стороны BL на сторону AP слоя клеток Сасо-2.

1) Готовили маточные жидкости с соединениями в ДМСО в концентрации 10 mM.

2) Маточную жидкость разбавляли раствором HBSS до рабочей концентрации 20 мкмоль.

3) Клетки трехкратно промывали HBSS и измеряли значение TEER (трансэпителиальное электрическое сопротивление) с помощью потенциометра для клеток.

4) Референсное соединение или тестируемое соединение и HBSS добавляли на обе стороны клеток, по 400 мкл/лунку со стороны AP и по 800 мкл/лунку со стороны BL соответственно.

5) Образцы собирали, соответственно, со стороны AP и стороны BL после инкубации в инкубаторе с 5% CO₂ при 37°C в течение 1,5 ч.

(3) Анализ данных.

Видимые коэффициенты проникающей способности P_{app} лекарственных средств в модели на клетках Сасо-2 вычисляли по следующей формуле (1):

$$P_{app} = (V_A / (\text{Площадь} \times \text{Время})) \times ([\text{лекарственное средство}]_{\text{акцептор}} / [\text{лекарственное средство}]_{\text{исходный донор}}) \quad (1),$$

где V_A - объем с акцепторной стороны, Площадь - площадь поверхности пленки (см²), Время - время реакции, $[\text{лекарственное средство}]_{\text{акцептор}}$ - концентрация лекарственного средства с акцепторной стороны, а $[\text{лекарственное средство}]_{\text{исходный донор}}$ - концентрация лекарственного средства с донорной стороны.

Результаты анализа представлены в таблице ниже:

	Соединение A107 согласно WO2017/114510A1	Соединение P9 согласно настоящему изобретению
Видимый коэффициент проникающей способности (Caco-2)	От А к В = $1,54 \times 10^{-6}$ см/с	От А к В = $23,69 \times 10^{-6}$ см/с
Коэффициент эффлюкса	26,2	1,3

Результаты анализа показателей проникающей способности демонстрируют, что соединение P9 согласно настоящему изобретению характеризовалось значимо более высоким видимым коэффициентом проникающей способности (Papp, от апикальной стороны к базальной) по сравнению с соединением A107 согласно WO 2017/114510 A1 в анализе проникающей способности на клетках Caco-2. Считается, что лекарственное средство обладает хорошей проникающей способностью, если оно имеет $Papp > 2 \times 10^{-6}$ (см., например, Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 44 (2000) 235-249). Видимый коэффициент проникающей способности соединения P9 значимо превышал указанный показатель, однако коэффициент для соединения A107 был ниже указанного показателя. Кроме того, соединение A107 характеризовалось более высоким коэффициентом эффлюкса, тогда как коэффициент эффлюкса соединения P9 был ниже. Соответственно, соединение P9 обладает лучшей проникающей способностью и, как ожидается, лучше абсорбируется в кишечнике и при пероральном введении in vivo.

Рабочий пример V. Анализ растворимости.

В указанном примере определяли термодинамическую растворимость соединений согласно настоящему изобретению.

(1) Реагенты и материалы

Название	Поставщик	Кат. № / № партии
DPBS	Corning	R21-031-CV
HBSS	Sigma	RNBC5907
ACN	Merck	JA054630
NaOH	SinoPharm Group	20120515
HCl	SinoPharm Group	20160503
384-луночный микропланшет	Greiner	B16093FV
ДМСО	Merck	K42958652 225

(2) Инструменты и оборудование

Название	Источник
Термомиксер	Eppendorf
Центрифуга	Центрифуга Eppendorf 5424R, Eppendorf
Центрифуга	Центрифуга Eppendorf 5810R, Eppendorf
Герметизатор для планшетов	Герметизатор Plate Loc, Agilent
Встряхиватель	Цифровой встряхиватель IKA MS3, IKA
Жидкостный хроматограф	Система Waters ACQUITY I-Class, Waters
pH-метр	Sartorius PB-10, Sartorius
Генератор вортекса	Цифровой генератор вортекса MS3, IKA
Аналитические весы	Аналитические весы Sartorius MSE125P-100-DA
Система МС/МС	Waters ACQUITY XEVO TQ-S (источник ЭСИ), Waters

(3) Протокол анализа.

Холостая основа с разными значениями pH:

pH 7,4: DPBS;

pH 6,8: 9900 мкл HBSS + 100 мкл HEPS + 5 мкл 2N NaOH;

pH 7,4: DPBS со значением pH, доведенным до 2,0 с применением 2N HCl.

Инкубация.

Взвешивали приблизительно 3 мг соединения, добавляли 500 мкл холостой основы и встряхивали при 37°C в течение 24 ч.

Обработка образцов.

После инкубации образцы центрифугировали в течение 30 мин, переносили супернатант в новую EP-пробирку и центрифугировали в течение дополнительных 30 мин.

После центрифугирования образцы 100-кратно разводили ACN/H₂O (по объему, 1:1).

Линейный диапазон концентраций от 12,5 нМ до 1 мМ конфигурировали с применением ACN/H₂O

(по объему, 1:1).

Биологический анализ.

Все образцы смешивали с водой в соотношении 1:1 по объему, центрифугировали при 4000 об/мин в течение 5 мин и анализировали с применением ЖХ-МС/МС.

Способы анализа.

Условия хроматографирования.

Аналитическая колонка: Acquity BEH C18 (1,7 мкм; 2,1×50 мм, Waters).

Подвижная фаза А: 0,1% ФА в H₂O.

Подвижная фаза В: 0,1% ФА в CAN/МЕОН (9:1 по объему).

Градиент: согласно данным в таблице ниже:

Время (ч)	Скорость потока (мл/мин)	А%	В%	Кривая (ч)
Исходный момент	0,5	80	20	Исходный момент
1,2	0,5	40	60	6
1,5	0,5	10	90	6
2,0	0,5	80	20	1

Система МС/МС.

Использовали режим мониторинга множественных реакций (MRM)

Соединение	Режим ионизации	MRM
Соединение P9 согласно настоящему изобретению	ЭСИ, режим положительных ионов	463,047>307,588

(4) Результаты

№ соединения	Максимальная растворимость в ФСБ с pH 2,0 (мкМ)	Максимальная растворимость в 10 mM HBSS/HEPES, pH 6,8, /BCA 0,1% (мкМ)	Максимальная растворимость в ФСБ с pH 7,4 (мкМ)
Соединение A65 согласно WO2017/114510A1	43,0 ± 2,33	31,7 ± 0,229	11,9 ± 1,36
Соединение A107 согласно WO2017/114510A1	1011 ± 11,2	4,53 ± 1,13	2,53 ± 0,175
Соединение P9 согласно настоящему изобретению	2847 ± 62	267 ± 3	544 ± 5,3

Представленные выше результаты показали, что при всех трех исследованных значениях pH соединение P9 согласно настоящему изобретению характеризовалось значительно большей растворимостью, чем соединения согласно WO 2017/114510 A1, и обеспечивало преимущества при включении в состав медикамента.

Рабочий пример VI. Фармакокинетическое исследование в модели на животных.

В указанном примере определяли фармакокинетические показатели соединения P9 согласно настоящему изобретению и репрезентативных соединений согласно WO 2017/114510 A1 у мышей.

(1) Протокол определения фармакокинетики in vivo при однократном внутривенном (в/в) и пероральном (п/о) введении мышам ICR.

(1.1) Приготовление составов с тестируемыми веществами.

Концентрацию при приготовлении составов с тестируемыми веществами рассчитывали на основании концентрации чистого свободного основания.

Внутривенная инъекция (в/в).

Тестируемое вещество точно взвешивали и добавляли вспомогательные вещества (5% ДМСО + 5% солютола + 90% солевого раствора) в указанных количествах. После полного растворения получали раствор для дозирования с помощью внутривенных инъекций с концентрацией 0,2 мг/мл.

Пероральное введение через желудочный зонд (п/о).

Тестируемое соединение точно взвешивали и добавляли вспомогательные вещества (0,4% метилцеллюлозы (вязкость: 400 сП)) в указанном количестве. После достаточного перемешивания получали раствор для дозирования путем перорального введения с концентрацией 1 мг/мл.

(1.2) Получение и адаптация животных.

Сорок самцов мышей ICR SPF-категории приобретали в лаборатории Shanghai Xipuer-Bikai Laboratory Animal Co., Ltd., из них 30 нормальных здоровых мышей ICR успешно прошли физическое обследование и были использованы в указанном исследовании. Масса тела животных: 20,12-25,56 г.

(1.3) Введение животным.

Эксперименты проводили на 30 самцах мышей ICR согласно данным в таблице ниже:

Группа	Число животных, М	Дозировка при введении, мг/кг	Концентрация для введения, мг/мл	Введенный объем, мл/кг	Способ введения
1	15	1	0,2	5	Внутривенный инъекция
2	15	10	1	10	Пероральное введение через желудочный зонд*

* Все животные не получали пищи в течение 10-14 ч перед введением; всех животных кормили через 2 ч после введения.

(1.4) Взятие и обработка образцов.

Кровь брали из глазницы или посредством пункции сердца после умерщвления диоксидом углерода (CO₂). Для каждого образца собирали приблизительно по 0,20 миллилитров (мл) крови с добавлением гепарина натрия в качестве антикоагулянтного агента. После взятия образцов их помещали на лед.

Точки времени взятия крови в группах внутривенного и перорального введения: до введения, а также через 5, 15, 30 мин, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч после введения, как показано в таблице ниже:

в/в и п/о	до введения	5 мин	15 мин	30 мин	1 ч	2 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
3 мыши	X					X				
3 мыши		X					X			
3 мыши			X					X		
3 мыши				X					X	
3 мыши					X					X

После взятия образцов крови их помещали на лед. Плазму отделяли путем центрифугирования (условия центрифугирования: 8000 об/мин, 6 мин, 2-8°C). Собранную для анализа плазму хранили при -80°C.

Биологические образцы с тестируемыми веществами анализировали с применением ЖХ-МС/МС. Исползованный способ анализа описан в (1.7). НПКО для детекции в образцах составлял 1 нг/мл. Также при детекции тестируемых веществ проводили анализ образцов для получения стандартной кривой и для контроля качества.

(1.5) Утилизация животных.

После окончания эксперимента всех животных умерщвляли в соответствии с институциональными СОП.

(1.6) Фармакокинетический анализ.

Фармакокинетические показатели вычисляли на основании данных о концентрации лекарственного средства в крови, используя WinNonlin 7.0 для определения таких показателей, как AUC_{0-t}, AUC_{0-∞}, MRT_{0-∞}, C_{max}, T_{max} и T_{1/2}, а также соответствующих значений среднего и стандартного отклонения.

При вычислении фармакокинетических показателей в случае образцов, содержащих концентрации ниже нижнего предела количественного определения, значение для образцов, взятых до достижения C_{max}, принимают равным 0, а значение для образцов, взятых в момент времени после достижения C_{max}, считают не достигшим предела количественного определения (BLQ).

(1.7) Способ анализа.

а. Инструменты и оборудование.

ЖХ-МС/МС.

Система сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии (Waters, ACQUITY UPLC), включающая бинарный насос (бинарный насос для СВЭЖХ-системы ACQUITY), устройство для отбора проб (модификация СВЭЖХ-системы ACQUITY с автоматическим пробозаборником), высокопроизводительный организатор проб (организатор проб для СВЭЖХ-системы ACQUITY), высокотемпературный колонный термостат (нагреватель колонки ACQUITY UPLC Column Heater HT).

Масс-спектрометр (API 4000, Applied Biosystems), источник ионизации в электроспрее (ЭСИ), тандемный квадрупольный масс-анализатор.

В качестве системы обработки данных использовали программное обеспечение Analyst (Applied Biosystems, версия ПО 1.5.1).

Микроаналитические весы (XP26, METTLER TOLEDO Instruments (Shanghai) Co., Ltd.); вихревой (вортекс) встряхиватель (SI-A256, Scientific Industries, Inc.); малогабаритная настольная высокоскоростная центрифуга с охлаждением (5417R, Eppendorf); аппарат для получения ультрачистой воды (Millipore); пипеточный дозатор (Eppendorf).

Реагенты.

Метанол (Burdick&Jackson, ВЭЖХ), ацетонитрил (Burdick&Jackson, ВЭЖХ), муравьиная кислота (J&K), ультрачистая вода.

б. Условия ЖХ-МС/МС.

Использовали следующие условия жидкостной хроматографии:

колодка: ACQUITY UPLC HSS T3 1,8 мкм (50 мм×2,10 мм);

подвижная фаза

Время (мин)	A (%)	B (%)
0,00	80	20
0,40	10	90
0,80	10	90
0,81	80	20
1,20	80	20

A: 0,1% водная муравьиная кислота B: 0,1% муравьиная кислота в метаноле.

Температура колонки: 40°C.

Температура автоматического пробозаборника: 4°C.

Скорость потока: 500 мкл/мин.

Объем вводимой пробы: 1 мкл.

Использовали следующие условия масс-спектрометрии:

режим сканирования: мониторинг положительных ионов, режим множественных реакций;

источник ионов: источник ЭСИ;

режим распыления: электроспрей

Разрешение Q1: единичное

Разрешение Q3: единичное

Распыляющий газ (Газ 1): 65 фунт/кв. дюйм

Нагревающий газ (Газ 2): 65 фунт/кв.

дюйм

Защищающий газ (CUR): 35 фунт/кв. дюйм

Газ для соударений (CAD): 10

Напряжение на источнике ионов (IS): 5500 В

Температура источника ионов (TEM):

550°C

с. Приготовление образцов для получения стандартной кривой и образцов для контроля качества.

Взвешивали некоторое количество тестируемого вещества, добавляли метанол до полного растворения с получением стокового раствора с концентрацией 569000 нг/мл. Брали некоторое количество стокового раствора и разводили метанолом с получением рабочего раствора с концентрацией 200000 нг/мл. Стандартный раствор с концентрацией 200000 нг/мл добавляли в холостую плазму в соотношении 1:39 с получением образца для стандартной кривой с концентрацией 5000 нг/мл. Образец для стандартной кривой с концентрацией 5000 нг/мл последовательно разводили холостой плазмой с получением образцов для стандартной кривой с концентрацией 1000, 500, 100, 50, 10, 5, 1 нг/мл, и образцов для контроля качества с концентрацией 800, 200, 2,5 нг/мл. Конкретный процесс приготовления представлен в табл. I.

Таблица I. Приготовление образцов для получения стандартной кривой и QC

Стандартный образец	Отбираемый образец	Взятая концентрация (нг/мл)	Взятый объем (мкл)	Объем основы (мкл)	Конечный объем (мкл)	Конечная концентрация (нг/мл)
STD-PRE	H/O	200 000	20	780	800	5000
STD-7	STD-PRE	5000	100	400	500	1000
STD-6	STD-7	1000	200	200	400	500
STD-5	STD-6	500	100	400	500	100
STD-4	STD-5	100	200	200	400	50
STD-3	STD-4	50	100	400	500	10
STD-2	STD-3	10	200	200	400	5
STD-1	STD-2	5	100	400	500	1
DQC	STD-PRE	5000	5	45	50	500
QCH	STD-PRE	5000	80	420	500	800
QCM	QCH	800	100	300	400	200
QCL	STD-2	5	100	100	200	2.5

Рабочий раствор внутреннего стандарта: пипетируют некоторое количество стокового раствора толбутамида с концентрацией 767000 нг/мл в мерную колбу, доводят до нужного объема метанолом и тщательно перемешивают с получением рабочего раствора внутреннего стандарта.

d. Обработка образца плазмы.

50 мкл образца для стандартной кривой/образцы для контроля качества/биологические образцы помещали в 1,5 мл центрифужную пробирку, добавляли 250 мкл раствора внутреннего стандарта (в холостой контроль добавляли такой же объем метанола вместо внутреннего стандарта) и тщательно перемешивали на вортексе. Указанную смесь центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 мин. Отбирали 200 мкл супернатанта и добавляли в соответствующий 96-луночный планшет для образцов для ЖХ-МС/МС-анализа.

(2) Результаты.

Фармакокинетические данные для репрезентативных соединений согласно WO 2017/114510 A1 и соединения P9 согласно настоящему изобретению сравнивали следующим образом:

Соединение	Фармакокинетические показатели
Соединение A1 согласно WO2017/114510A1	nAUC _{0-∞} /(нг·ч/мл, п/о): 145,0 CL _z /(Л/ч/кг): 4,81 F/(%, п/о): 70,07
Соединение A35 согласно WO2017/114510A1	nAUC _{0-∞} /(нг·ч/мл, п/о): 66,97 CL _z /(Л/ч/кг): 4,69 F/(%, п/о): 32,07
Соединение A179 согласно WO2017/114510A1	nAUC _{0-∞} /(нг·ч/мл, п/о): 0,00 CL _z /(Л/ч/кг): 60,11 F/(%, п/о): 0,00
Соединение A114 согласно WO2017/114510A1	nAUC _{0-∞} /(нг·ч/мл, п/о): 180,44 CL _z /(Л/ч/кг): 2,61 F/(%, п/о): 49,46
Соединение P9 согласно настоящему изобретению	nAUC _{0-∞} /(нг·ч/мл, п/о): 1696,3 CL _z /(Л/ч/кг): 0,36 F/(%, п/о): 60,55

Результаты измерения фармакокинетических показателей у указанных мышей *in vivo* показали, что соединение P9 согласно настоящему изобретению характеризовалось значимо большей площадью под кривой (AUC), более низким клиренсом *in vivo* (CL_z) и лучшей биодоступностью у мышей по сравнению с соединениями согласно WO 2017/114510 A1. Соответственно, ожидается, что указанное соединение будет характеризоваться лучшей абсорбцией после перорального введения и будет лучше подходить для создания лекарственных средств.

Пример приготовления I.

Точно взвешивали некоторое количество соединения P9, добавляли 5% ДМСО + 5% солютола + 90% солевого раствора или т.п., доводили до полного растворения с получением раствора для дозирования с концентрацией 0,2 мг/мл, который стерилизовали фильтрацией для введения путем внутривенной инъекции.

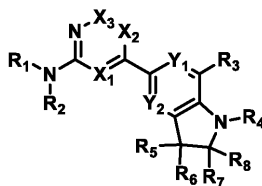
Пример приготовления II.

Точно взвешивали некоторое количество соединения P9, добавляли 0,4% метилцеллюлозы (вязкость: 400 сП) до конечного объема. После достаточного перемешивания получали раствор для дозирования путем перорального введения с концентрацией 1 мг/мл.

Все документы, упоминаемые в настоящем описании, включены в настоящий документ полностью посредством ссылок в той же мере, как если бы они были указаны индивидуальным образом. Отметим, что для специалистов в данной области техники очевидными будут различные основанные на настоящем описании изменения или модификации настоящего изобретения, и указанные эквивалентные формы также входят в объем настоящего изобретения, определенный прилагаемой к настоящему документу формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I)

в которой X₁ выбран из группы, состоящей из CR_{9a} и N;

X₂ представляет собой CR_{9b};

X₃ представляет собой CR_{9c};

Y₁ и Y₂ каждый независимо CH;

R_{9a}, R_{9b} и R_{9c} каждый независимо выбран из группы, состоящей из H, D и C₁₋₃-алкила;

R₁ выбран из группы, состоящей из H и D;

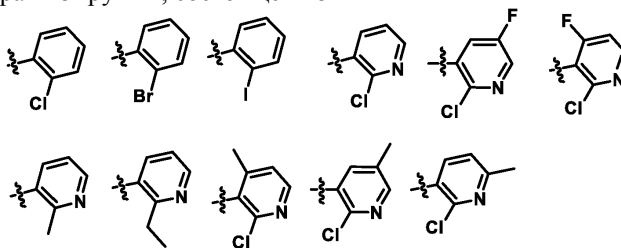


R₂ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного  и необязательно замещенного 5-7-членного гетероарила, содержащего в кольце 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где указанные необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из D, -CD₃ и C₁₋₆-алкила;

R₃ представляет собой фтор;

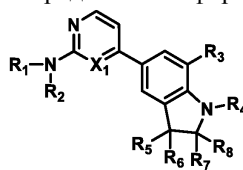
R₄ представляет собой -CO(CR₁₀R₁₁)_mR₁₂; где m равно 1 и при этом

каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой H; и R_{12} независимо выбран из группы, состоящей из



и каждый из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из -H, -D и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного - OC_{1-6} алкилом.

2. Соединение по п.1 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что указанное соединение представлено формулой Ie



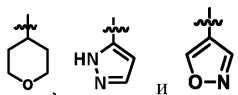
Ie

где X_1 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 и R_8 соответствуют определению из п. 1.

3. Соединение по п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X_1 выбран из группы, состоящей из CH и CD.

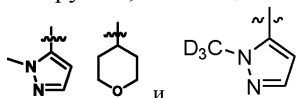
4. Соединение по п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

R_2 выбран из группы, состоящей из



которые необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, C_{1-4} алкила и - CD_3 .

5. Соединение по п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_2 выбран из группы, состоящей из



6. Соединение согласно п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R_5 и R_6 независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила; и каждый из R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного - OC_{1-6} алкилом.

7. Соединение согласно п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый из R_5 , R_6 , R_7 и R_8 независимо выбран из группы, состоящей из -H, - CH_3 и - CH_2OCH_3 .

8. Соединение согласно п.1 или 2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_5 , R_6 и R_7 представляют собой H и R_8 представляет собой H, - CH_3 или - CH_2OCH_3 .

9. Соединение согласно п.2 или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

X_1 выбран из группы, состоящей из CH и CD; R_1 выбран из группы, состоящей из H и D;

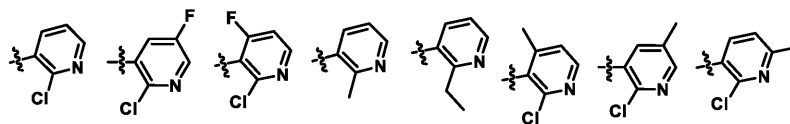


R_2 представляет собой

необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из D, C_{1-4} алкила и - CD_3 ;

R_3 представляет собой фтор;

R_4 представляет собой - $CO(CR_{10}R_{11})_mR_{12}$, где $m=1$, каждый из R_{10} и R_{11} независимо представляет собой H, а R_{12} выбран из группы, состоящей из



и каждый из R₅, R₆, R₇ и R₈ независимо выбран из группы, состоящей из -H и -D.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из

пример	название	структура
P5	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	 P5
P9	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	 P9
P10	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	 P10
P18	2-(2-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	 P18
P31	2-(2-хлорфенил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)пиридин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	 P31

P32	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P16 (P42/43)	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P45	1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-3-ил)этан-1-он	
P46	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-дейтериометил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P47	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(5-метил-2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P48	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-метил-5-(5-метил-2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P49	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-(метоксиметил)-5-(5-метил-2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P58	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-2-(метоксиметил)-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P59	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-3-метил-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)этан-1-он	
P60	2-(2-хлорпиридин-3-ил)-1-(7-фтор-5-(2-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)индолин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он	

11. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве медикамента для лечения опухоли или рака.

12. Применение по п.11, отличающееся тем, что указанные опухоль или рак выбраны из группы, включающей бластома, глиому, саркому, семимному, глиобластома, меланому, лейкоз и миелоидные или лимфоидные злокачественные новообразования, плоскоклеточный рак, рак легких, рак кожи, кератокарциному, фолликулярную карциному, волосатоклеточный лейкоз, рак щёчной полости, рак глотки, рак губы, рак языка, рак ротовой полости, рак слюнной железы, рак пищевода, рак гортани, гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, малый рак кишечника, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак шейки матки, рак яичников, рак печени, рак мочевого пузыря, гепатому, рак молочной железы, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак толстой и прямой кишки, рак

мочеполовой системы, билиарный рак тракта, аденокарциному желчного пузыря, рак щитовидной железы, папиллярный рак, рак эндометрия, рак матки, рак слюнной железы, рак почек, рак предстательной железы, рак яичек, рак вульвы, рак брюшины, рак анального канала, рак полового члена, рак кости, множественную миелому, В-клеточную лимфому, рак центральной нервной системы, рак мозга, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания, такие как истинную полицитемию, эссенциальную тромбоцитемию, миелофиброз, такой как первичный миелофиброз, острую миелоидную лейкемию и хроническую миелоидную лейкемию (CML).

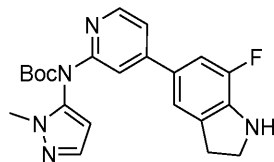
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для предотвращения и/или лечения заболевания, связанного с киназой межклеточного сигнального пути (ERK).

15. Применение соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора киназы межклеточного сигнального пути (ERK).

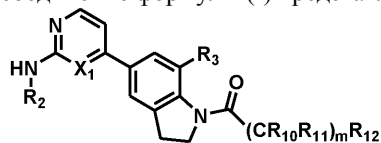
16. Нетерапевтический способ ингибирования активности киназы межклеточного сигнального пути (ERK), включающий приведение в контакт эффективного количества соединения по любому из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемой соли с киназой ERK.

17. Соединение t-бутил (4-(7-фториндолин-5-ил)пиридин-2-ил)(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)карбамат, представленный формулой



или его стереоизомер, рацемат или его фармацевтически приемлемая соль.

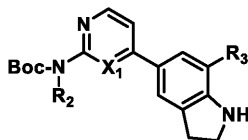
18. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его стереоизомера, рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, когда соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы C3



C3

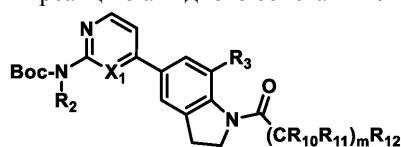
где X₁, R₂, R₃, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и m такие, как это определено в п.1, включающий стадии:

(a) введения соединения формулы C1'



C1'

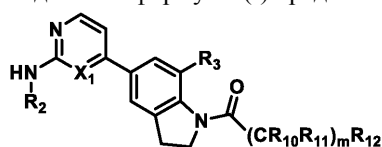
и соединения $\text{HO-CO-(CR}_{10}\text{R}_{11})_m\text{R}_{12}$ в реакцию амидного сочетания с получением соединения формулы C2



C2

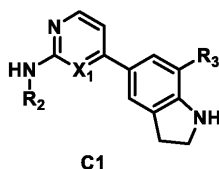
и (b) удаления защитной группы Вос-соединения C2.

19. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его стереоизомера, рацемата или его фармацевтически приемлемой соли, когда соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы C3



C3

где X₁, R₂, R₃, R₁₀, R₁₁, R₁₂ и m такие, как это определено в п.1, включающий введение соединения формулы C1



и соединения $\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_{10}\text{R}_{11})_m\text{R}_{12}$ в реакцию амидного сочетания.

20. Способ по п.18 или 19, отличающийся тем, что реакцию амидного сочетания осуществляют в присутствии связывающего агента и основания в инертном растворителе.

21. Способ по п.18, отличающийся тем, что удаление защитной группы осуществляют в присутствии кислоты в инертном растворителе.

22. Способ по п.20 или 21, отличающийся тем, что инертный растворитель выбран из группы, состоящей из этилацетата, тетрагидрофурана, метилтетрагидрофурана, ацетонитрила, диметилсульфоксида, N,N-диметилформамида, дихлорметана, 1,2-дихлорэтана, N-метил-2-пирролидона или их комбинации.

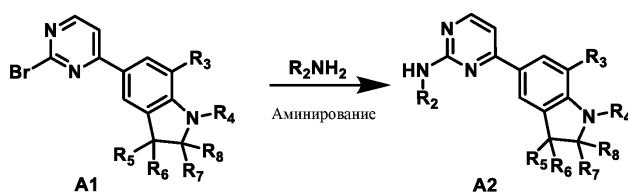
23. Способ по п.20, отличающийся тем, что связывающий агент представляет собой одну или более агентов, выбранных из группы, состоящей из 1-гидроксилбензотриазола (НОВТ), 1-гидроксил-7-азо-бензотриазола (НОАТ), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфата (РyВОР), бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (ВОР), 1,1-карбонилдиимидазола (CDI), 1-пропилфосфонового ангидрида (ТзР), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорида (EDC×HCl), N,N-дициклогексилкарбодиимида (DCC), уксусного ангидрида, ацетилхлорида, оксалилхлорида, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НАТУ) и O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (НВТУ).

24. Способ по п.20, отличающийся тем, что основание представляет собой одно или более оснований, выбранных из группы, состоящей из триэтиламина, DIPEA, пиридина, 2,4-диметилпиридина, NaOH, KOH, LiOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃, Cs₂CO₃, Na₃PO₄ или K₃PO₄.

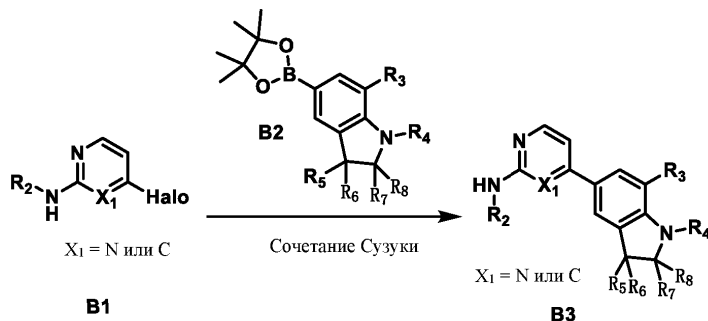
25. Способ по п.18 или 19, отличающийся тем, что реакцию амидного сочетания осуществляют при температуре от комнатной температуры до температуры нагревания с обратным холодильником в течение 0,5-24 ч.

26. Способ по п.21, отличающийся тем, что кислота представляет собой одну или более кислот, выбранных из группы, состоящей из соляной кислоты, серной кислоты, трифторуксусной кислоты, уксусной кислоты, муравьиной кислоты и фосфорной кислоты.

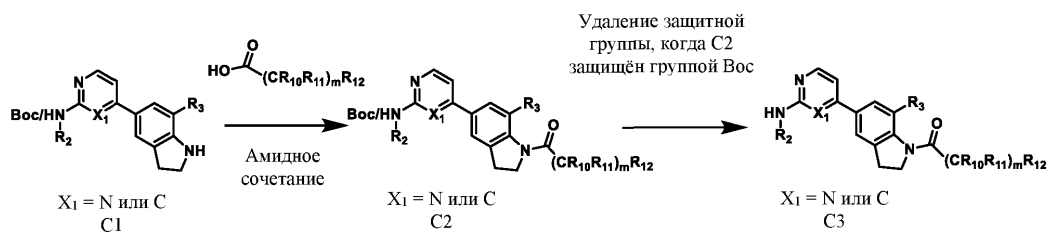
27. Способ по п.18, отличающийся тем, что удаление защитной группы осуществляют при температуре от -10 до 80°C в течение 0,5-24 ч.



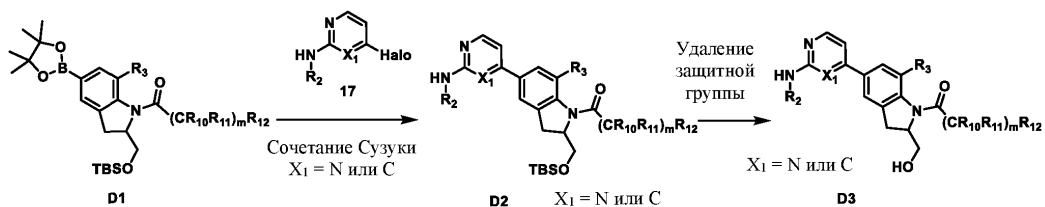
Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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