

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390803 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.09(22) Дата подачи заявки
2021.08.27

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/00 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АРОМАТИЧЕСКОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ЕГО
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202011552478.7

(32) 2020.12.24

(33) CN

(86) PCT/CN2021/115078

(87) WO 2022/134642 2022.06.30

(71) Заявитель:

ДЖИТИ АПЕЙРОН ТЕРАПЬЮТИКС
ЛИМИТЕД (CN); ЭКСАЙЕНТИЯ
ЭЙАЙ ЛИМИТЕД (GB)

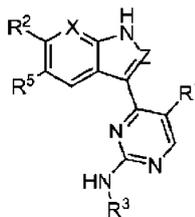
(72) Изобретатель:

Гу Сяохуэй, Бай Хайюнь (CN), Барбо
Оливье Реми, Беснар Жереми (GB)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Ароматическое гетероциклическое соединение и его фармацевтическая композиция и их применение. В частности, описано соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ. Предложенное ароматическое гетероциклическое соединение является новым по своей структуре и имеет высокую ингибирующую активность в отношении CDK7, а также высокую селективность.



A1

202390803

202390803

A1

АРОМАТИЧЕСКОЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент Китая 2020115524787, поданной 24 декабря 2020 года. Данная заявка относится к вышеуказанной предварительной заявке на патент Китая во всей ее полноте.

Область техники

[2] Данное изобретение относится к ароматическому гетероциклическому соединению, а также к его фармацевтической композиции и применению.

Уровень техники

[3] Члены семейства циклинзависимых киназ (CDK) играют ключевую регуляторную роль в пролиферации. CDK7, которая является уникальной среди CDK млекопитающих, имеет эффект интеграции киназной активности и регуляции клеточного цикла и транскрипции. В цитозоле CDK7 существует в виде гетеротримерного комплекса и предположительно действует как CDK1/2-активирующая киназа (CAK), при этом фосфорилирование консервативных остатков в CDK1/2 под действием CDK7 необходимо для полной каталитической активности CDK и развития клеточного цикла. В клеточных ядрах CDK7 образует киназное ядро комплекса общего фактора транскрипции РНК-полимеразы (RNAP) II и отвечает за фосфорилирование С-концевого домена (CTD) RNAP II, которое является необходимой стадией инициации транскрипции генов. Две функции CDK7 (т.е., CAK и фосфорилирование CTD) в совокупности поддерживают ключевые аспекты клеточной пролиферации, клеточного цикла и транскрипции.

[4] Было показано, что нарушение фосфорилирования CTD RNAP II предпочтительно повреждает белки с коротким временем полужизни, включая белки антиапоптозного семейства BCL-2. Раковые клетки продемонстрировали способность избегать про-клеточных сигналов гибели посредством активации членов семейства BCL-2. Таким образом, ингибирование киназной активности CDK7 человека может приводить к антипролиферативной активности.

[5] Высокое сходство последовательностей и структур киназных доменов членов семейства CDK препятствуют открытию селективных ингибиторов CDK7. Таким образом, существует потребность в обнаружении и разработке селективных ингибиторов CDK7. Такие ингибиторы CDK7 перспективны в качестве терапевтических агентов для лечения CLL и других видов рака.

[6] Необходимым условием для того, чтобы пероральный препарат проявлял фармакологический эффект *in vivo*, является то, что пероральный препарат должен абсорбироваться и распределяться для достижения соответствующего места действия. Способность лекарственного средства проникать через мембрану может отражать способность лекарственного средства к *in vivo* абсорбции и транспортированию. Пассивная диффузия лекарственного средства положительно коррелирует с биомембранной проницаемостью лекарственного средства. Лекарственное средство с высокой биомембранной проницаемостью легче абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Скорость истечения перорального препарата является важным параметром для характеристики его абсорбции, и более низкая скорость истечения означает, что препарат лучше абсорбируется в желудочно-кишечном тракте.

[7] В патенте WO2018013867A1 описан ингибитор CDK7, на основании которого авторами настоящего изобретения обнаружено, что недостатком соединения, описанного в указанном патентном документе, является слабая мембранная проницаемость и высокая скорость истечения в однослойной модели испытания проницаемости Caco-2, что будет ухудшать абсорбцию лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте. Однако авторами данного изобретения неожиданно обнаружено, что после осуществления инновационных структурных модификаций, описанных в данном патентном документе, полученное соединение по данному изобретению может иметь более высокую мембранную проницаемость и более низкую скорость истечения в однослойной модели испытания проницаемости Caco-2, что будет более предпочтительным для пероральной абсорбции, при сохранении высокой биологической активности.

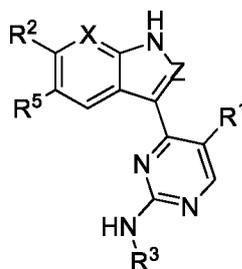
Сущность изобретения

[8] Техническая проблема, подлежащая решению согласно данному изобретению, заключается в обеспечении ингибитора CDK7, который является новым с точки зрения структуры, имеет высокую ингибирующую активность CDK7 и в то же время имеет более высокую мембранную проницаемость и более низкую скорость истечения, с учетом недостатков существующих ингибиторов CDK7 с низкой мембранной проницаемостью и высокой скоростью истечения. Соединение по данному изобретению может обеспечивать решение проблем низкой пероральной доступности и низкой скорости абсорбции в желудочно-кишечном тракте, свойственных существующим ингибиторам CDK7.

[9] Данное изобретение обеспечивает решение вышеуказанных технических проблем с помощью следующих технических схем.

[10] В данном изобретении предложено соединение, представленное формулой I-A, его

стереоизомер, его диастереоизомер, фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера или его диастереоизомера), или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли):



I-A

R^1 представляет собой CF_3 , CHF_2 , F, Cl, Br, C_1-C_6 алкил, $-C(=O)NH_2$ или CN;

R^5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси;

X представляет собой N или $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$;

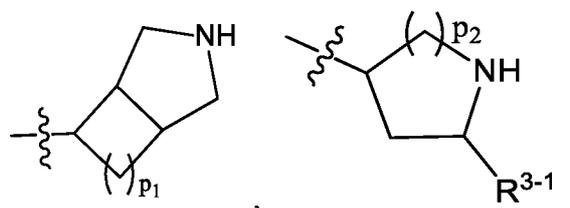
Z представляет собой N или CH;

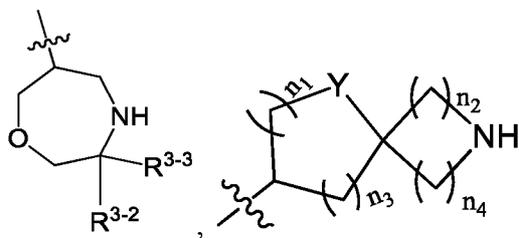
R^2 представляет собой H, галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-3} , C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или CN;

R^{a-1} , R^{a-2} и R^{a-3} независимо представляют собой CN, оксо, C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1} , NH_2 , OH или C_1-C_6 алкил; R^{a-1-1} независимо представляет собой CN, OH или галоген;

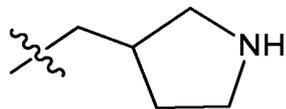
R^3 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1} , C_1-C_6

алкил, замещенный одним или более R^{b-2} ,





, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более R^{b-3},



или «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S»;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, OH, -NR^{b-1-1}R^{b-1-2}, C₁-C₆ алкил или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3}»;

R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой H или C₁-C₆ алкил;

R^{b-1-3} независимо представляет собой OH или NR^{b-1-4}R^{b-1-5}; R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой H или C₁-C₆ алкил;

R^{b-2} независимо представляет собой OH, галоген, C₃-C₈ циклоалкил, C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1}, 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2}»;

R^{b-2-1} и R^{b-2-2} независимо представляют собой OH, C₁-C₆ алкил или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH»;

r₁ равен 0, 1, 2 или 3;

r₂ равен 2 или 3, и R³⁻¹ представляет собой H или C₁-C₆ алкил;

R³⁻² и R³⁻³ независимо представляют собой H, C₁-C₆ алкил или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более галогенами»;

Y представляет собой O или CH₂, n₁ равен 1 или 2, n₂, n₃ и n₄ независимо равны 0, 1, 2 или 3, и n₂ и n₄ не равны 0 одновременно;

R^{b-3} независимо представляет собой галоген, OH, C₁-C₆ алкил или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH».

[11] В некоторых предпочтительных вариантах реализации данного изобретения некоторые группы соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из описанных веществ, или кристаллической формы или сольвата любого из описанных соединений, имеют значения, представленные ниже, неупомянутые группы являются такими, как описано на любых схемах в данной заявке (упоминаемые просто как «в некоторых схемах данного

изобретения»),

[12] и если R^1 представляет собой C_1-C_6 алкил, то C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил, например, метил.

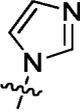
[13] В некоторых схемах данного изобретения, если R^5 представляет собой галоген, то галоген представляет собой F, Cl, Br или I, например, F.

[14] В некоторых схемах данного изобретения, если R^5 представляет собой C_1-C_6 алкил, то C_1-C_6 алкил представляет собой C_1-C_3 алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

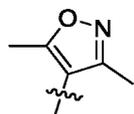
[15] В некоторых схемах данного изобретения, если R^5 представляет собой C_1-C_6 алкокси, то C_1-C_6 алкокси представляет собой C_1-C_3 алкокси, предпочтительно метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси, например, метокси.

[16] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой галоген, то галоген представляет собой F, Cl, Br или I, например, F.

[17] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», то «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» представляет собой «5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4

гетероатома, выбранных из одного или более из N и O», например,  или .

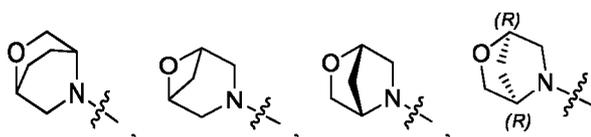
[18] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , то «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , представляет собой «5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N и O» и замещенный одним или 2 R^{a-1} , например,

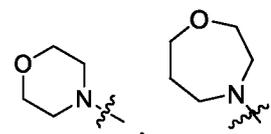


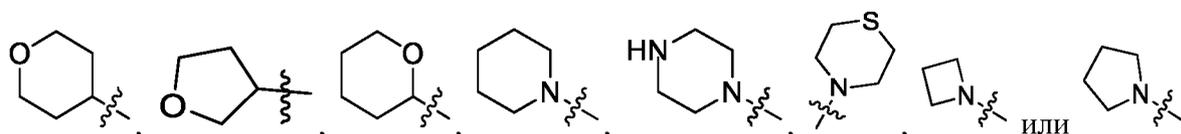
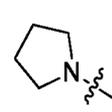
[19] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} », то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» представляет собой моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо или мостиковое кольцо, и бициклическое кольцо включает спирокольцо или

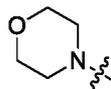
конденсированное кольцо.

[20] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O

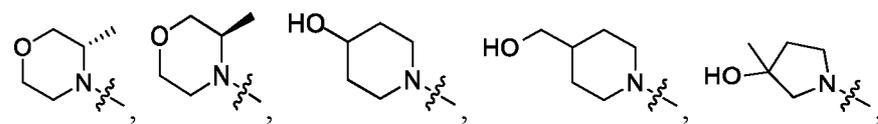
и S», например, , азетидинил, оксазепанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидил, пирролидинил, пиперазинил,

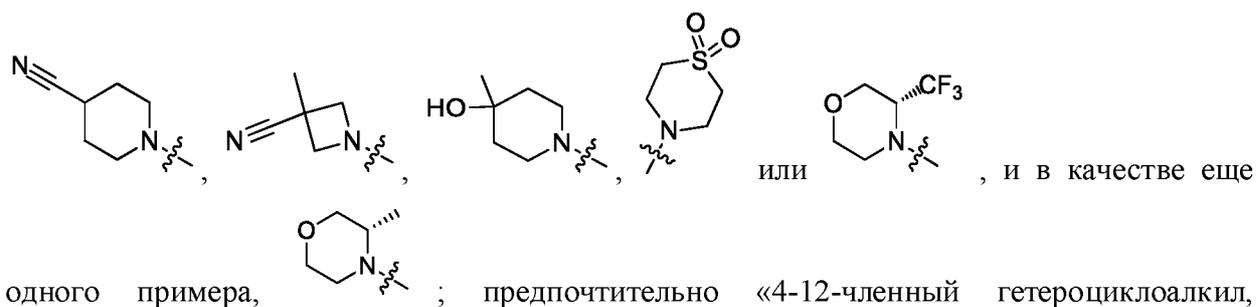
тиоморфолинил или морфолинил, в качестве другого примера, ,

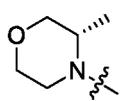
, или , и в

качестве еще одного примера, ; предпочтительно «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S».

[21] В некоторых схемах данного изобретения, если R^2 представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», и замещенный 1 или 2 R^{a-2} , например, морфолинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , азетидинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , тетрагидропиранил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пиперидил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пирролидинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пиперазинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} или «тиоморфолинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} », в

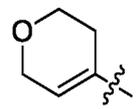
качестве другого примера, ,



одного примера,  ; предпочтительно «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный 1 или 2 R^{a-2}.

[22] В некоторых схемах данного изобретения, если R² представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», то «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из одного или более из N,

O и S», например, дигидрофуранил, в качестве другого примера,



[23] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{a-1}, R^{a-2} и R^{a-3} независимо представляют собой C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1}, то C₁-C₆ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

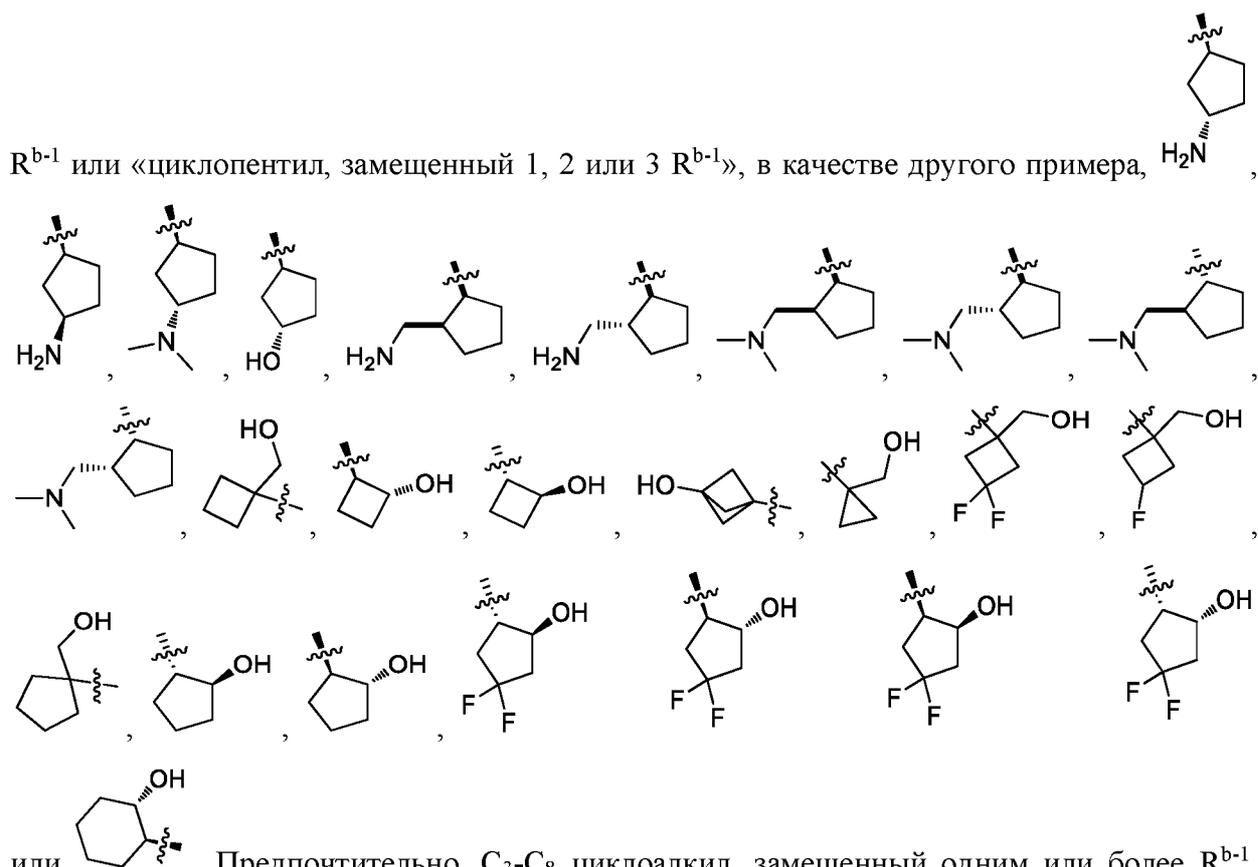
[24] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{a-1}, R^{a-2} и R^{a-3} независимо представляют собой C₁-C₆ алкил, то C₁-C₆ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[25] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{a-1-1} представляет собой галоген, то галоген представляет собой F, Cl, Br или I, например, F.

[26] В некоторых схемах данного изобретения, если R² представляет собой C₁-C₆ алкил, то C₁-C₆ алкил представляет собой C₁-C₃ алкил, предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[27] В некоторых схемах данного изобретения, если R² представляет собой C₁-C₆ алкокси, то C₁-C₆ алкокси представляет собой C₁-C₃ алкокси, предпочтительно метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси, например, метокси.

[28] В некоторых схемах данного изобретения, если R³ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1}, то C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1}, представляет собой C₃-C₆ циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 R^{b-1}, например, циклопропил, замещенный 1, 2 или 3 R^{b-1}, циклобутил, замещенный 1, 2 или 3



[29] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-1} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой F, Cl, Br или I, например, F.

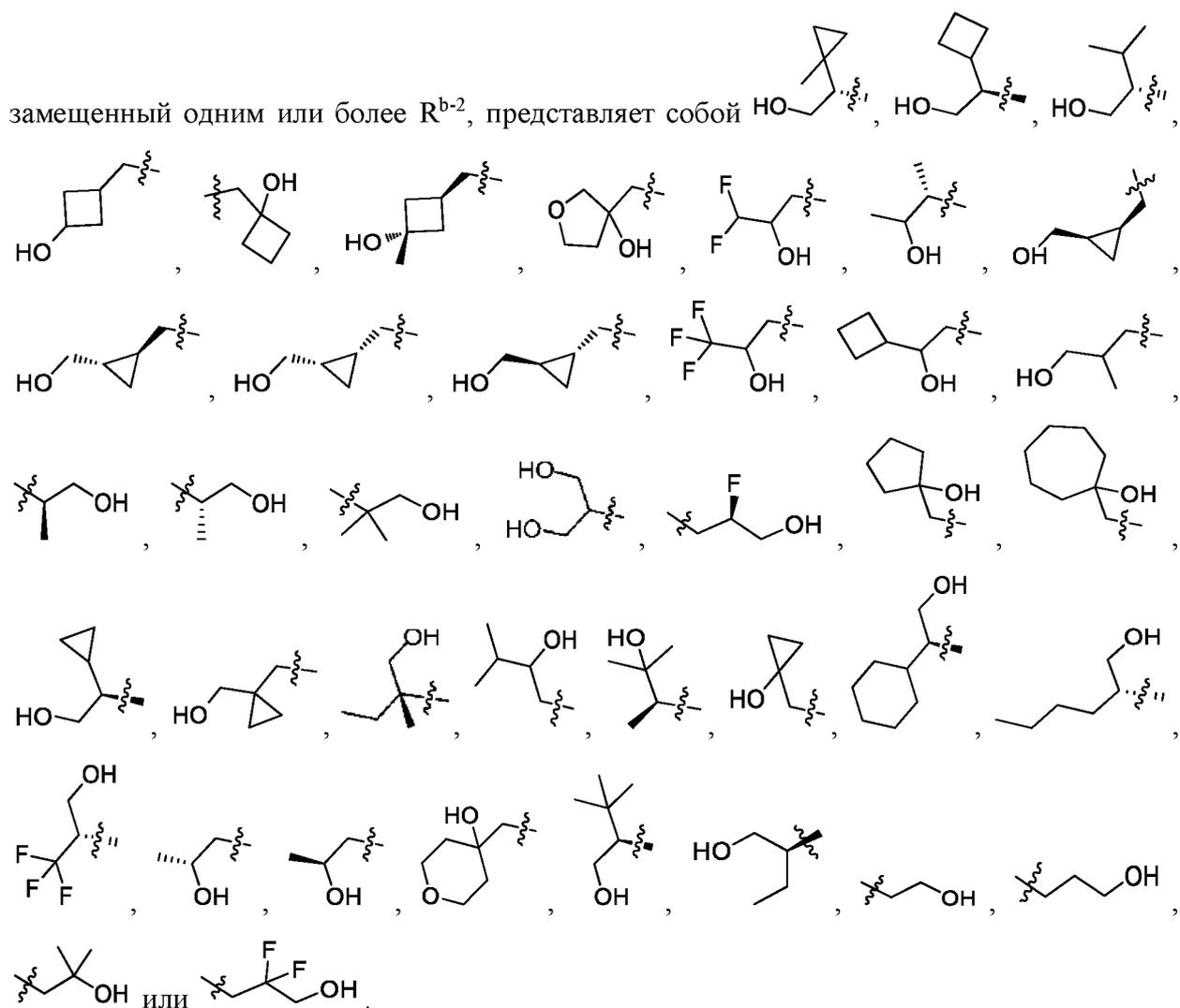
[30] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-1} независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, то C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[31] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-1} независимо представляет собой « C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} », то C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[32] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, то C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[33] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой C_1 - C_6 алкил, то C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

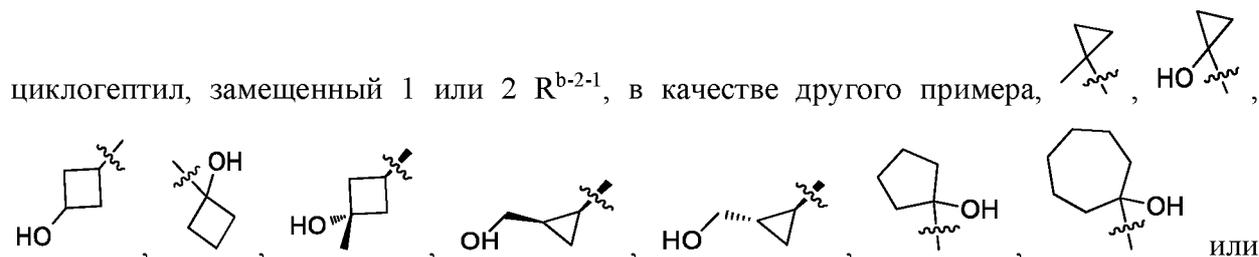
[34] В некоторых схемах данного изобретения, если R^3 представляет собой C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-2} , то C_1 - C_6 алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или втор-бутил; Предпочтительно, C_1 - C_6 алкил,

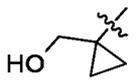


[35] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой F, Cl, Br или I, например, F.

[36] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, то C_3 - C_8 циклоалкил представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил.

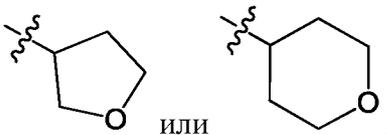
[37] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , то C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , например, циклопропил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклобутил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклопентил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклогексил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} или циклогептил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , в качестве другого примера,





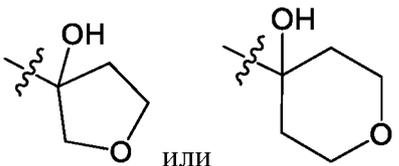
[38] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой «С₃-С₈ циклоалкил, замещенный одним или более ОН», то С₃-С₈ циклоалкил представляет собой С₃-С₆ циклоалкил, например, циклобутил.

[39] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой О, то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой О» представляет собой «4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой О»; например, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, в



качестве другого примера,

[40] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2} независимо представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой О, и замещенный одним или более R^{b-2-2} », то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой О, и замещенный одним или более R^{b-2-2} », представляет собой «4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой О и замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} »; например, «тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} » или «тетрагидропиранил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} », в



качестве другого примера,

[41] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2-1} и R^{b-2-2} независимо представляют собой С₁-С₆ алкил, то С₁-С₆ алкил представляет собой С₁-С₃ алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

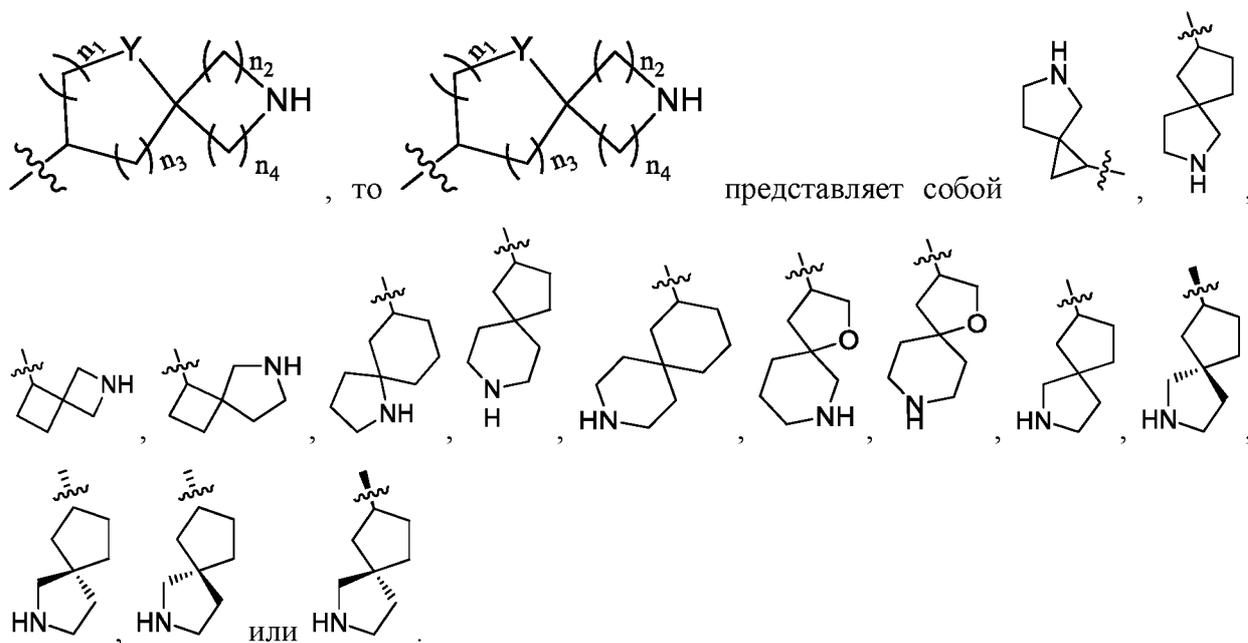
[42] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-2-1} и R^{b-2-2} независимо представляют собой «С₁-С₆ алкил, замещенный одним или более ОН», то С₁-С₆ алкил представляет собой С₁-С₃ алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[43] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{3-1} представляет собой С₁-С₆ алкил, то С₁-С₆ алкил представляет собой С₁-С₃ алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

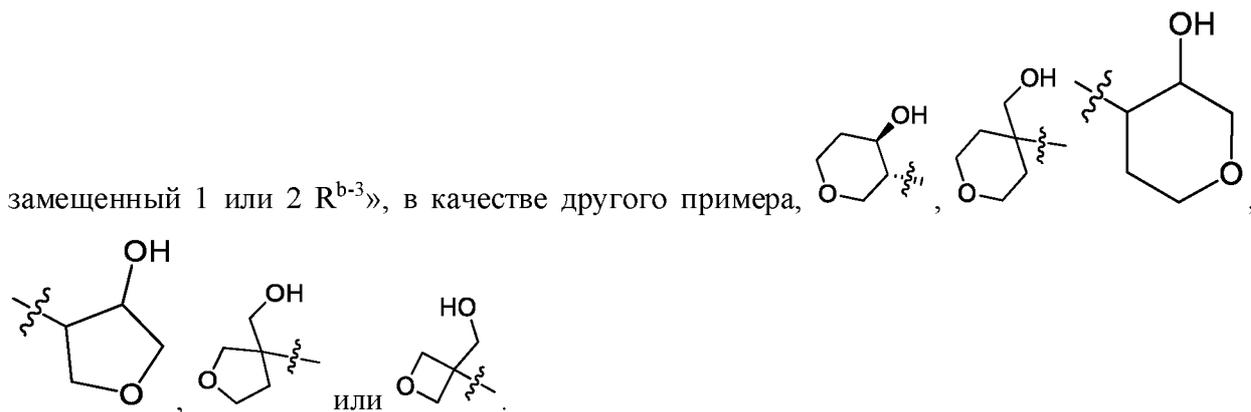
[44] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой С₁-С₆ алкил, то С₁-С₆ алкил представляет собой С₁-С₃ алкил;

предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[45] В некоторых схемах данного изобретения, если R^3 представляет собой



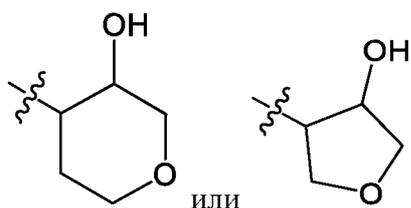
[46] В некоторых схемах данного изобретения, если R^3 представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более R^{b-3} , то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более R^{b-3} , представляет собой «4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный 1 или 2 R^{b-3} , например, оксетанил замещенный 1 или 2 R^{b-3} , тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 R^{b-3} или «тетрагидропиранил,



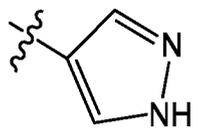
[47] В некоторых схемах данного изобретения, если R^{b-3} независимо представляет собой « C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более OH», то C_1 - C_6 алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил; предпочтительно метил, этил, н-пропил или изопропил, например, метил.

[48] В некоторых схемах данного изобретения, если R^3 представляет собой «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более OH, то «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4

гетероатома, представляющих собой О» и замещенный одним или более ОН, представляет собой «4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, представляющих собой О» и замещенный одним ОН, например, тетрагидрофуранил, замещенный одним ОН, или «тетрагидропиранил, замещенный одним ОН», в качестве другого примера,



[49] В некоторых схемах данного изобретения, если R^3 представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», то «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» представляет собой «5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N», например, пирозолил, в качестве



другого примера,

[50] В некоторых схемах данного изобретения R^3 представляет собой $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$;

где R^{M1} , R^{M2} , R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, представляют собой водород, и C_1-C_6 алкил, и C_3-C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкила и галогена; или R^{M1} , R^{M2} , R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, и указанное кольцо необязательно содержит 0, 1, 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; кроме того, указанное кольцо также может быть необязательно замещено 0, 1, 2 заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и гидроксила;

где L представляет собой $-CR^{Q1}R^{Q2}-$ или $-C_3-C_6$ циклоалкил-; где R^{Q1} и R^{Q2} , каждый независимо, представляют собой водород, и C_1-C_6 алкил, и C_3-C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкила и галогена; или R^{Q1} и R^{Q2} , каждый независимо, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, и указанное кольцо необязательно содержит 0, 1, 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; кроме того, указанное кольцо также может быть необязательно замещено 0, 1, 2 заместителями, выбранными из галогена, C_1-C_6 алкила и гидроксила;

где M представляет собой водород, гидроксил или C_1-C_6 алкил и C_3-C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкила и галогена;

где m, s и t, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3;

где по меньшей мере одна группа в $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$ замещена гидроксиллом.

[51] В некоторых схемах данного изобретения R^1 представляет собой CF_3 , Cl, Br или CN.

[52] В некоторых схемах данного изобретения R^1 представляет собой CF_3 .

[53] В некоторых схемах данного изобретения R^5 представляет собой H, галоген (F) или C_1-C_6 алкокси (OCH_3).

[54] В некоторых схемах данного изобретения R^5 представляет собой H.

[55] В некоторых схемах данного изобретения X представляет собой $C(R^4)$.

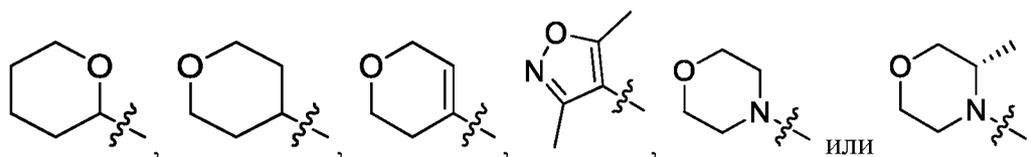
[56] В некоторых схемах данного изобретения Z представляет собой CH.

[57] В некоторых схемах данного изобретения R^2 представляет собой H, галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», C_1-C_6 алкокси или CN.

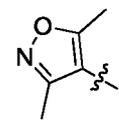
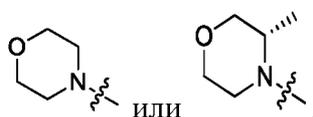
[58] В некоторых схемах данного изобретения R^2 представляет собой H, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N и O», и замещенный одним или более R^{a-2} или CN.

[59] В некоторых схемах данного изобретения R^{a-1} и R^{a-2} независимо представляют собой C_1-C_6 алкил.

[60] В некоторых схемах данного изобретения R^2 представляет собой H, F, CN, $-OCH_3$,



[61] В некоторых схемах данного изобретения R^2 представляет собой H, CN,



[62] В некоторых схемах данного изобретения p_1 равен 0 или 3, например, 3.

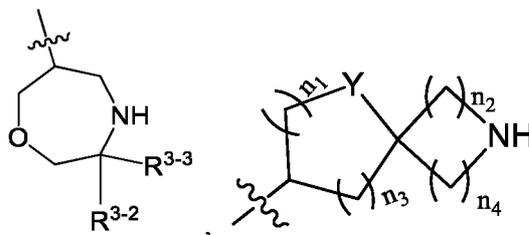
[63] В некоторых схемах данного изобретения, если Y представляет собой O, то n_1 равен 1, и n_3 равен 0 или 1; предпочтительно, если Y представляет собой O, то n_1 равен 1, и n_3 равен 0.

[64] В некоторых схемах данного изобретения, если количество R^{b-1} равно одному, то R^{b-1} представляет собой OH, $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} »; если количество R^{b-1} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-1} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH».

[65] В некоторых схемах данного изобретения, если количество R^{b-2} равно одному, то R^{b-2} представляет собой OH, C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2} »; если количество R^{b-2} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2} представляет собой OH, C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2} »; при этом, если количество R^{b-2-1} равно одному, то R^{b-2-1} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH»; если количество R^{b-2-1} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2-1} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH»; если количество R^{b-2-2} равно одному, то R^{b-2-2} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH»; если количество R^{b-2-2} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2-2} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH».

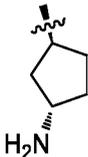
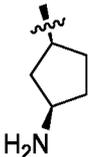
[66] В некоторых схемах данного изобретения, если количество R^{b-3} равно одному, то R^{b-3} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил, замещенный одним или более OH»; если количество R^{b-3} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-3} представляет собой OH или «C₁-C₆ алкил», замещенный одним или более OH».

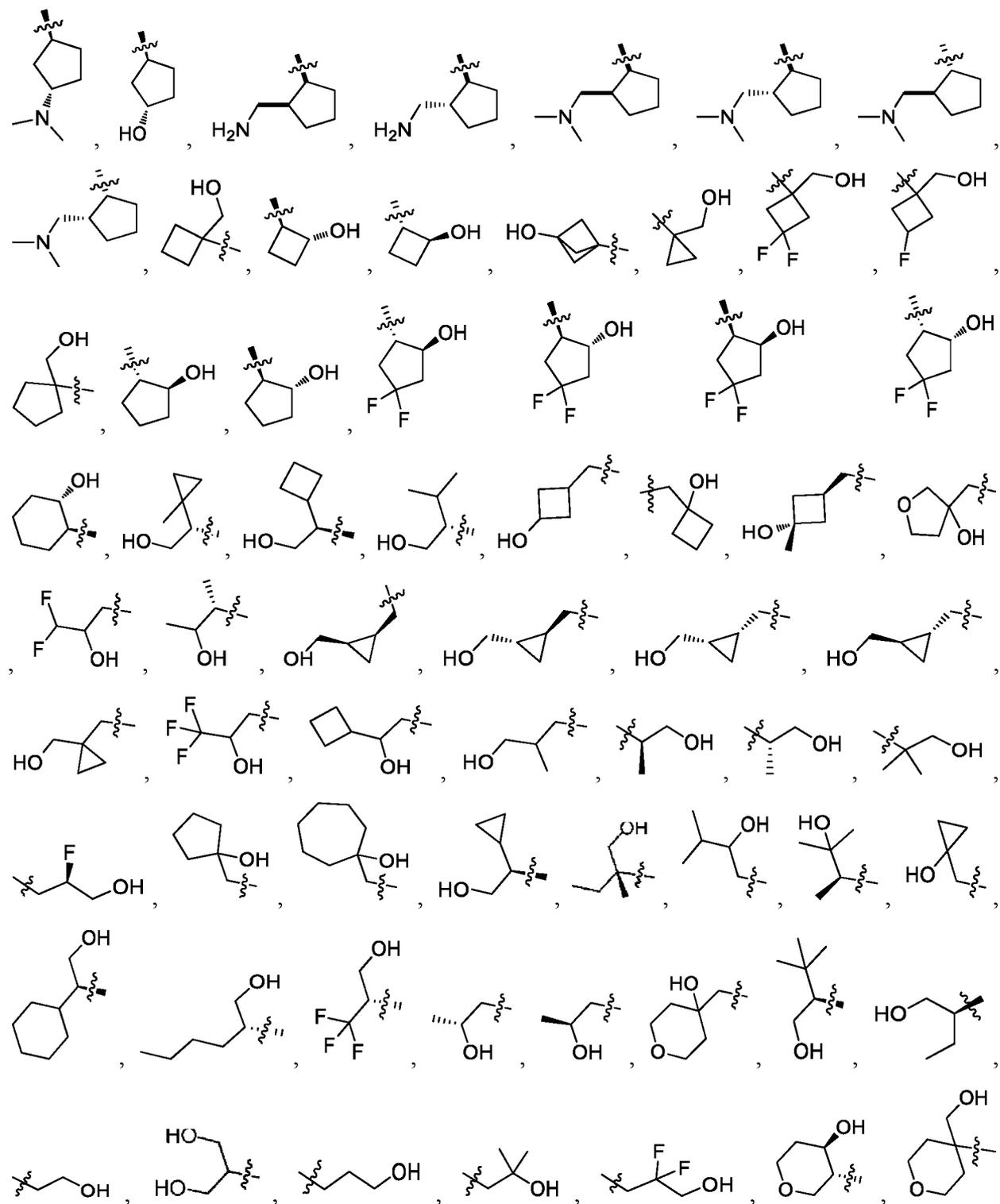
[67] В некоторых схемах данного изобретения R^3 представляет собой C₁-C₆ алкил,

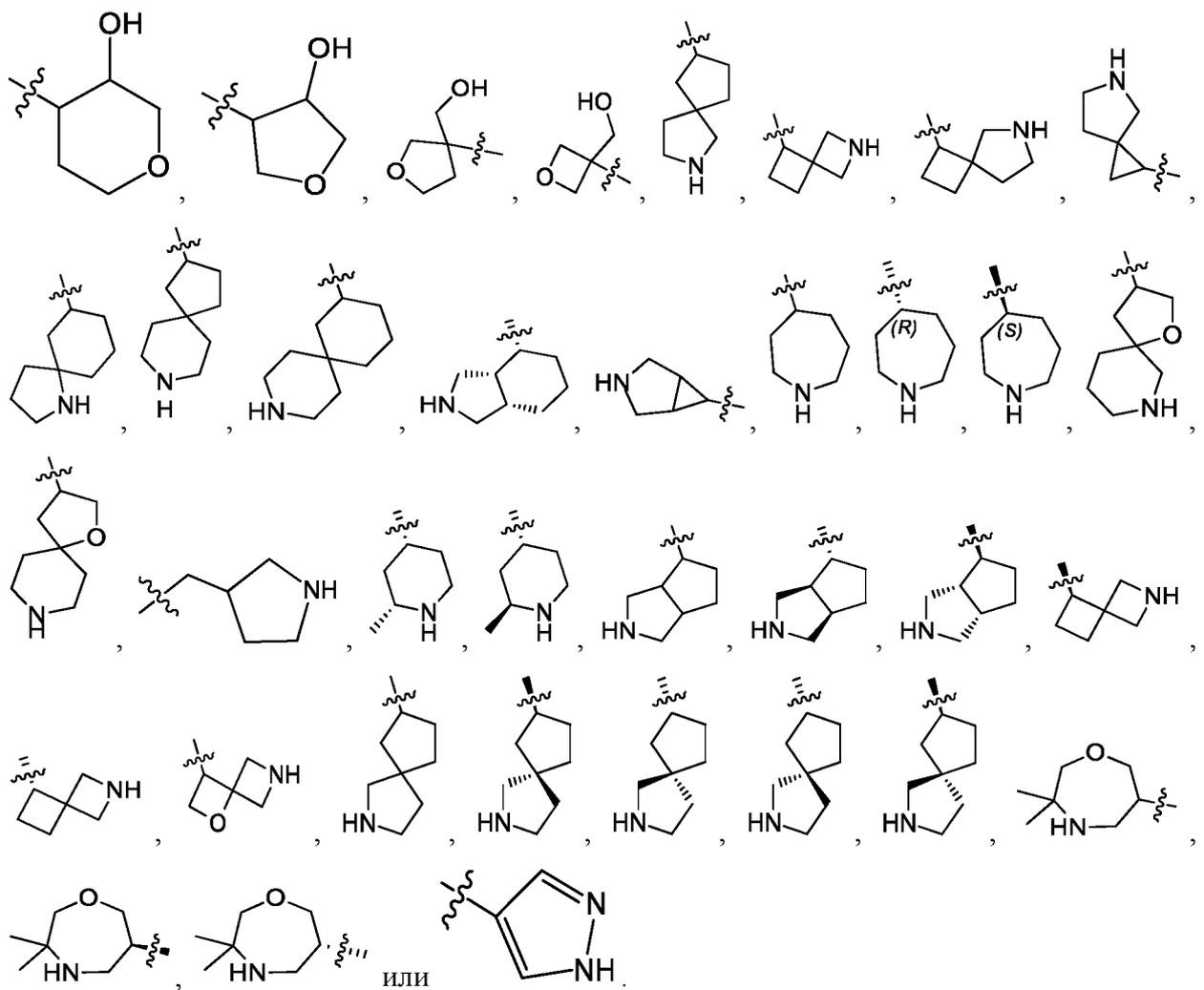


замещенный одним или более R^{b-2} ,

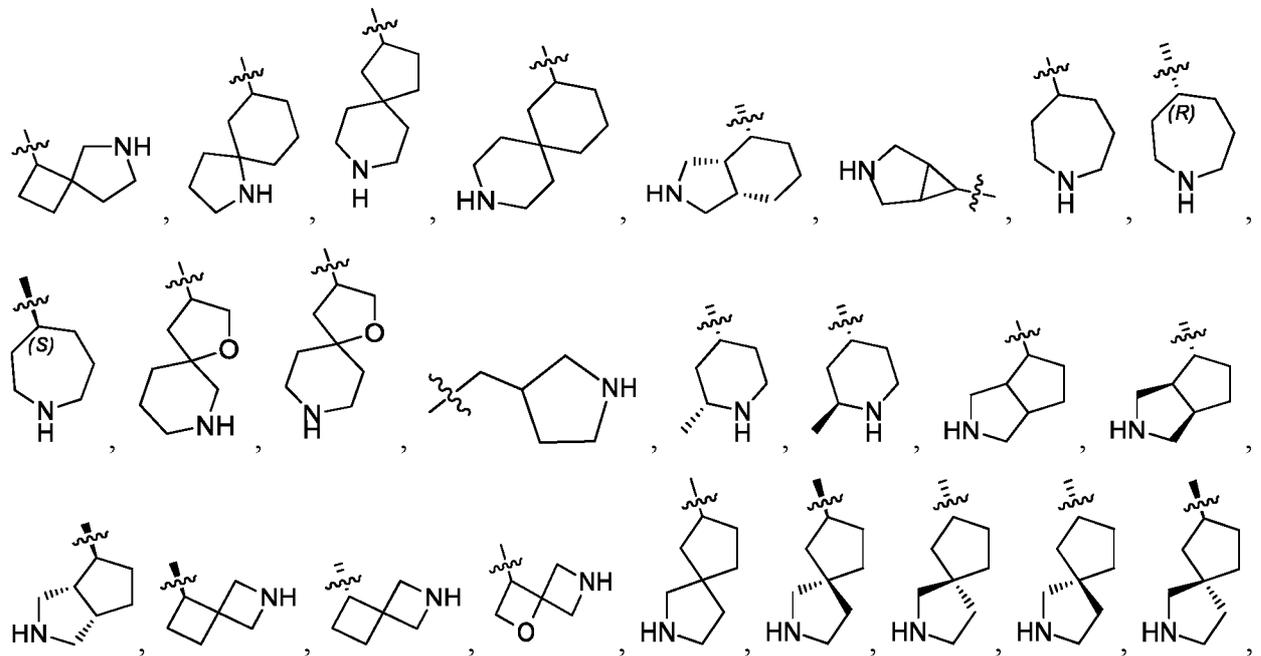
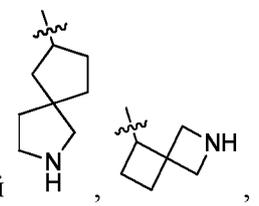
или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более R^{b-3} .

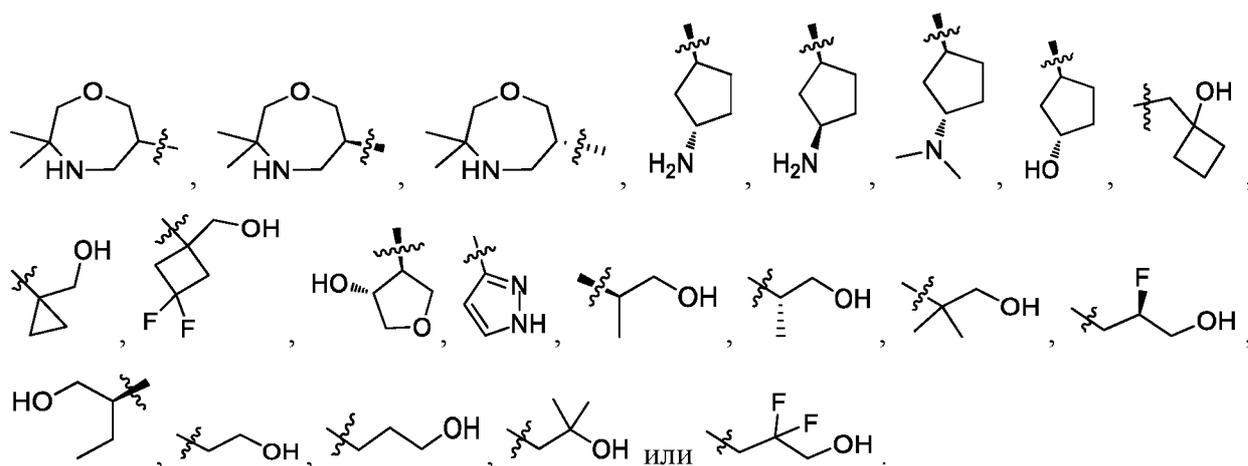
[68] В некоторых схемах данного изобретения R³ представляет собой  ,  ,



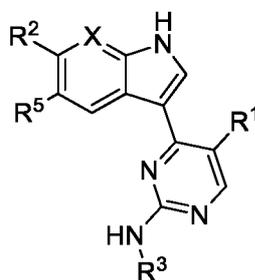


[69] В некоторых схемах данного изобретения R³ представляет собой





[70] В некоторых схемах данного изобретения соединение, представленное формулой I-A, представляет собой



I

где

R^1 представляет собой CF_3 , F, Cl, Br или CN;

R^5 представляет собой H или галоген;

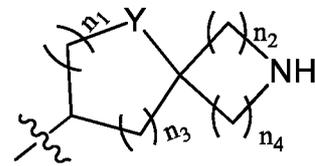
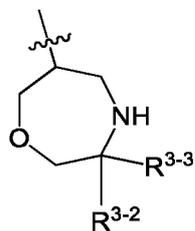
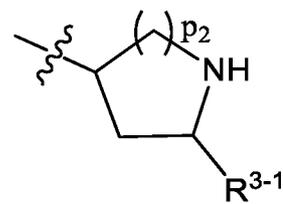
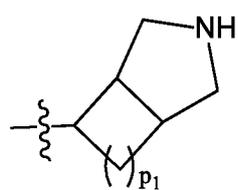
X представляет собой N или $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$;

R^2 представляет собой H, галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , C_2 - C_6 алкинил или CN;

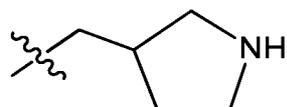
R^{a-1} и R^{a-2} независимо представляют собой CN, оксо, C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1} , NH_2 , OH или C_1 - C_6 алкилами; R^{a-1-1} независимо представляет собой CN, OH или галоген;

R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1} , C_1 - C_6

алкил, замещенный одним или более R^{b-2} ,



, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более OH,



или «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S»;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, OH, $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ или « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} »;

R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{b-1-3} независимо представляет собой OH или $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$; R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкил;

R^{b-2} независимо представляет собой OH, галоген или « C_3-C_8 циклоалкил, замещенный одним или более OH»;

p_1 равен 0, 1, 2 или 3;

p_2 равен 2 или 3, и R^{3-1} представляет собой H или C_1-C_6 алкил;

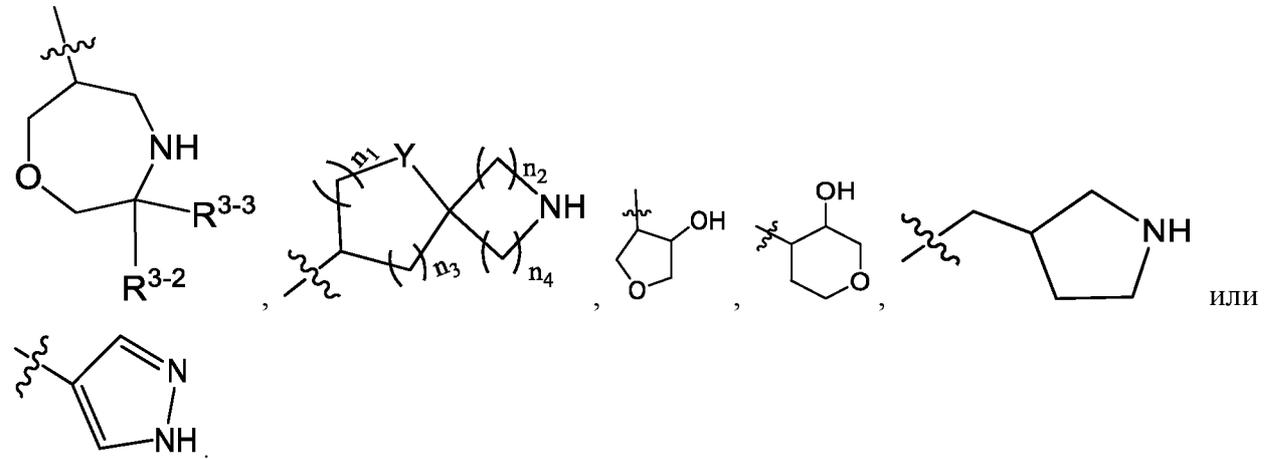
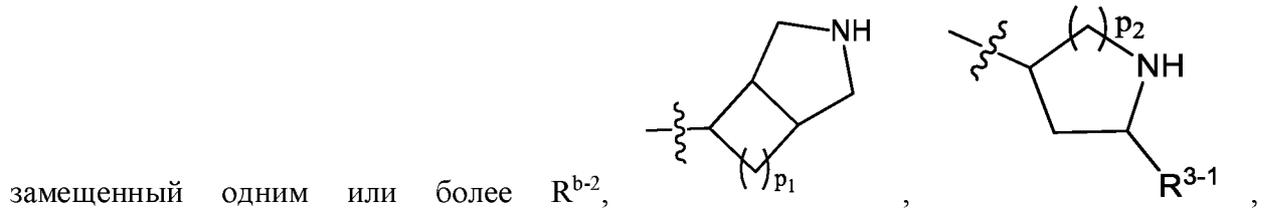
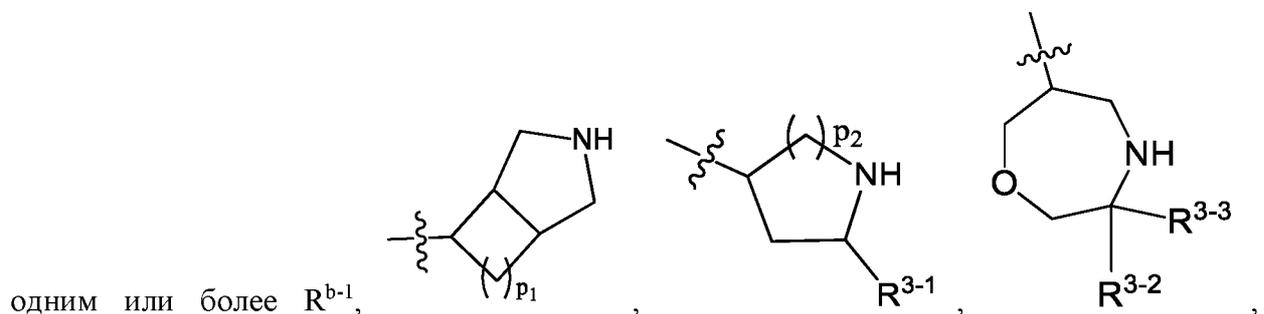
R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил или « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами»;

Y представляет собой O или CH_2 , n_1 равен 1 или 2, n_2 , n_3 и n_4 независимо равны 0, 1, 2 или 3, и n_2 и n_4 не равны 0 одновременно.

[71] В некоторых схемах данного изобретения, если X представляет собой $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$, то R^2 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или CN; если X представляет собой N, то R^2 представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», или CN.

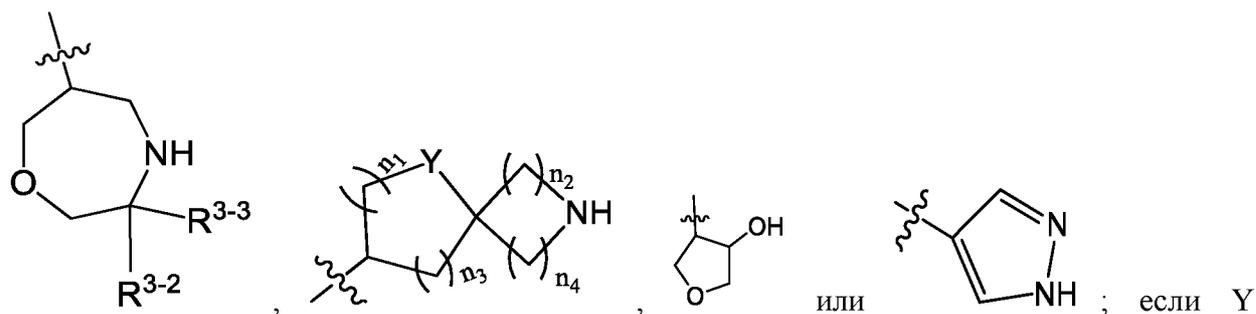
[72] В некоторых схемах данного изобретения, если X представляет собой C(R⁴), и R⁴ представляет собой -P(=O)Me₂, то R² представляет собой H или CN; если X представляет собой N, то R² представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1}, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N и O» и замещенный одним или более R^{a-2} или CN.

[73] В некоторых схемах данного изобретения, если X представляет собой C(R⁴), и R⁴ представляет собой -P(=O)Me₂, то R³ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, замещенный



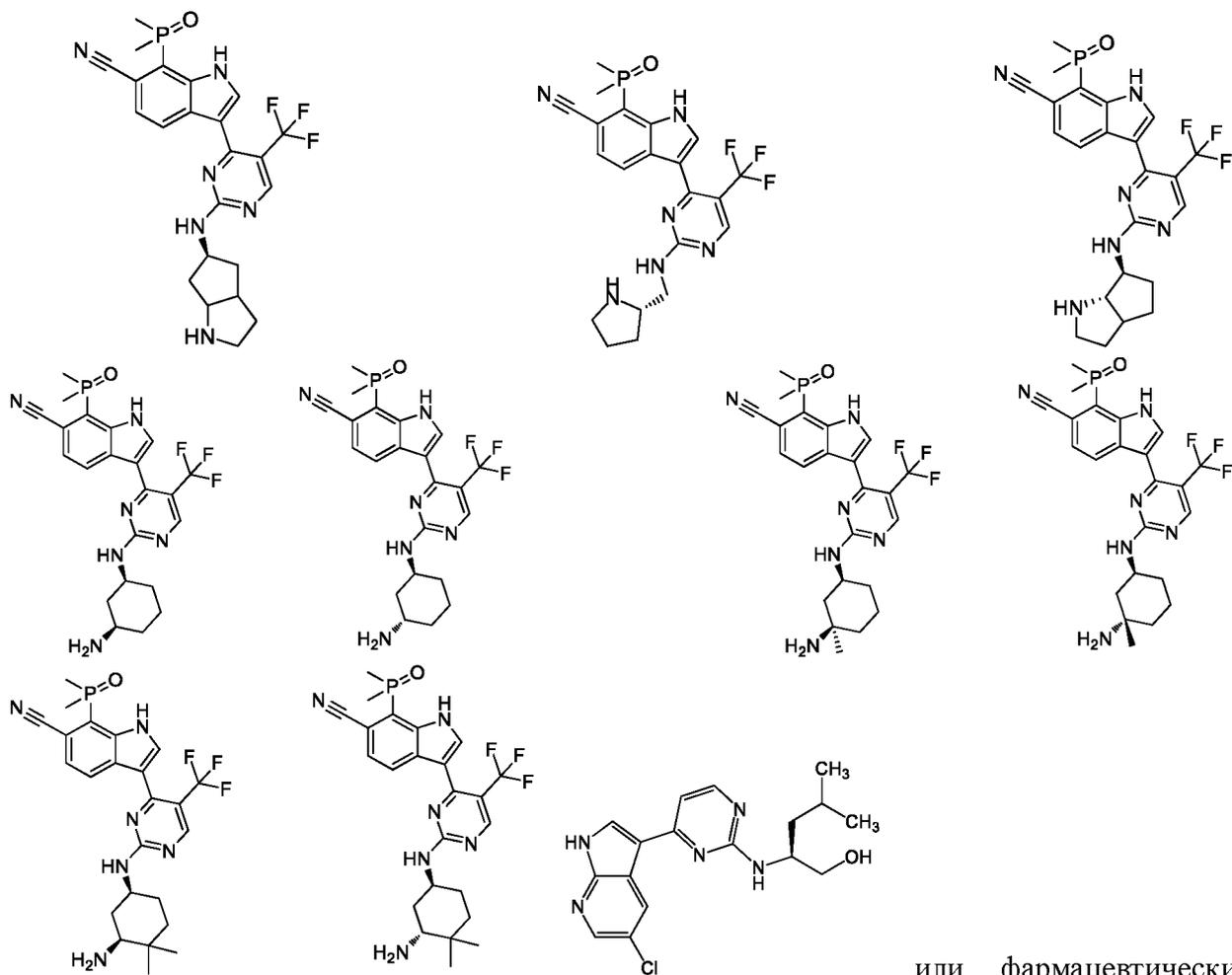
[74] В некоторых схемах данного изобретения R³ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил,

замещенный одним или более R^{b-1} , C_1-C_6 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2} ,



представляет собой O, то n_1 равен 1, и n_3 равен 0.

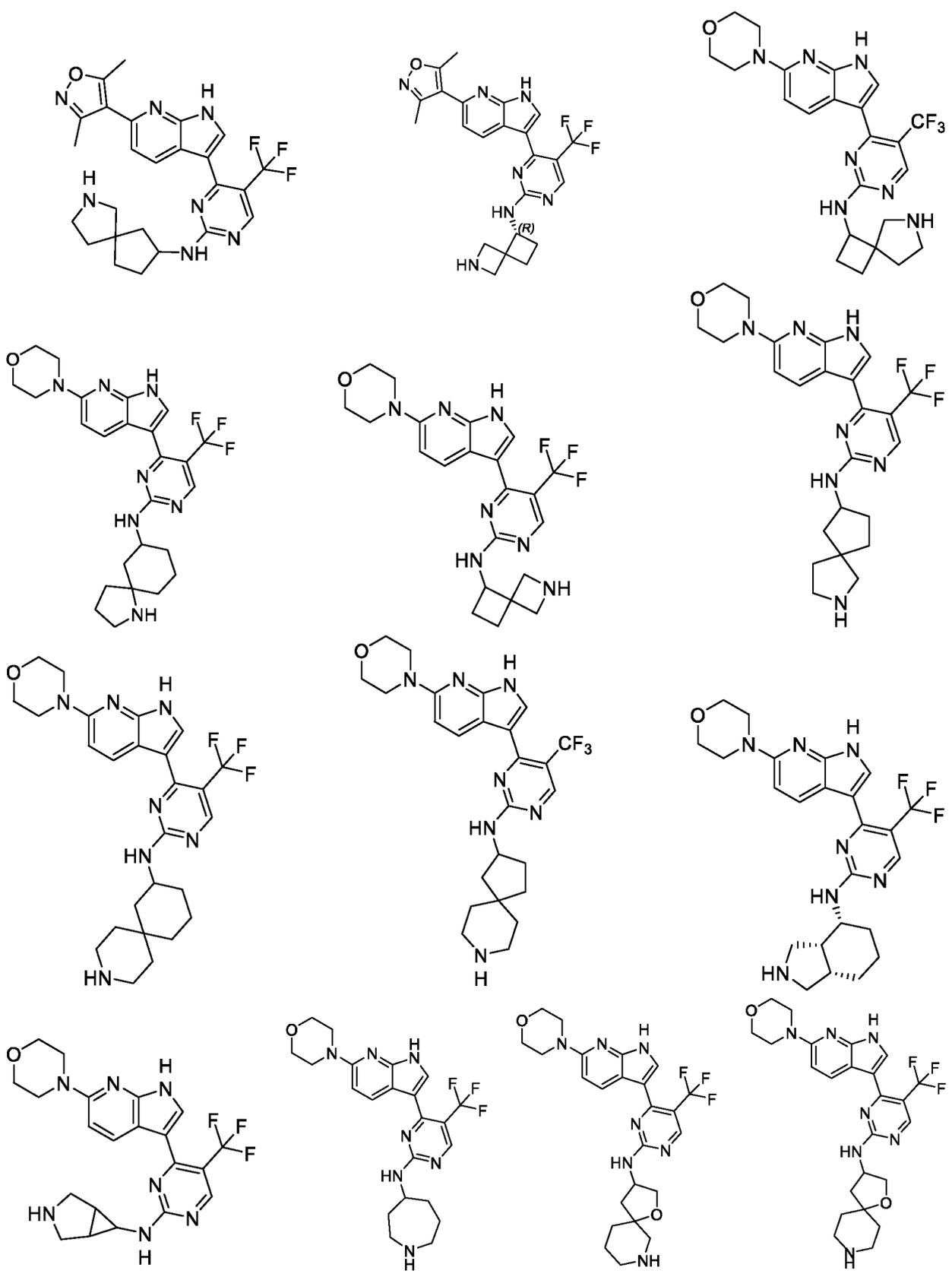
[75] В некоторых схемах данного изобретения соединение, представленное формулой I-A, не представляет собой следующие соединения:

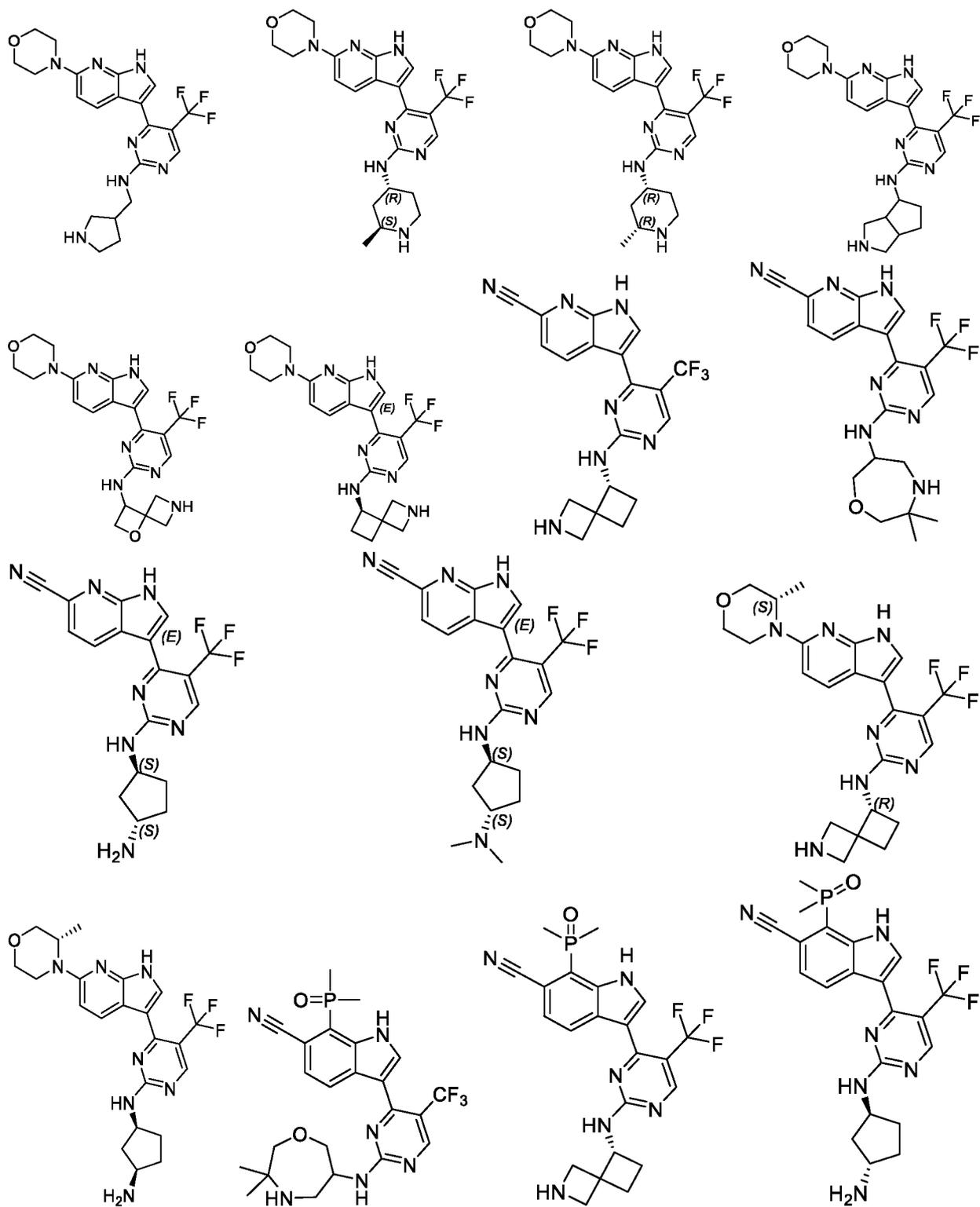


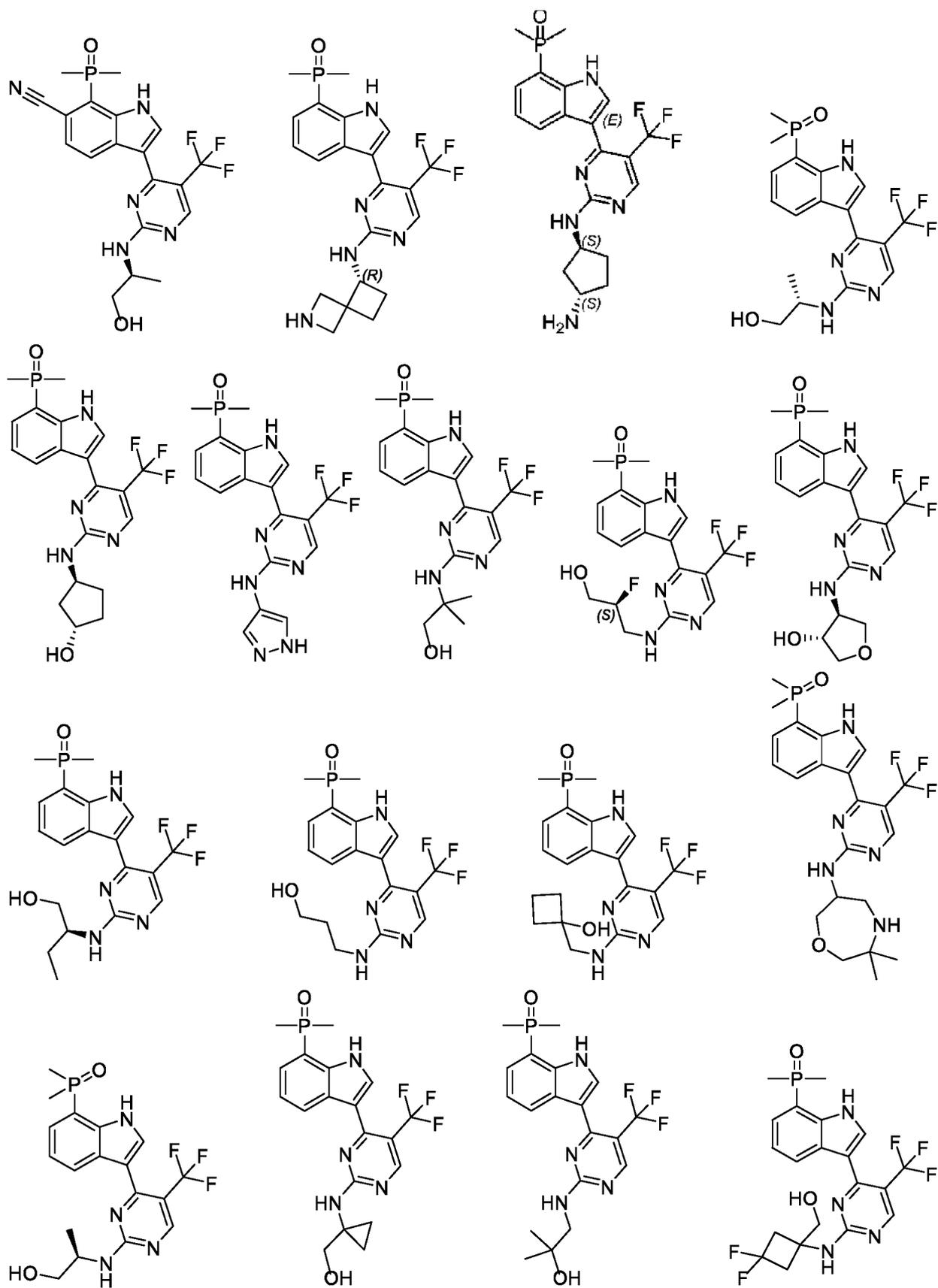
или фармацевтически

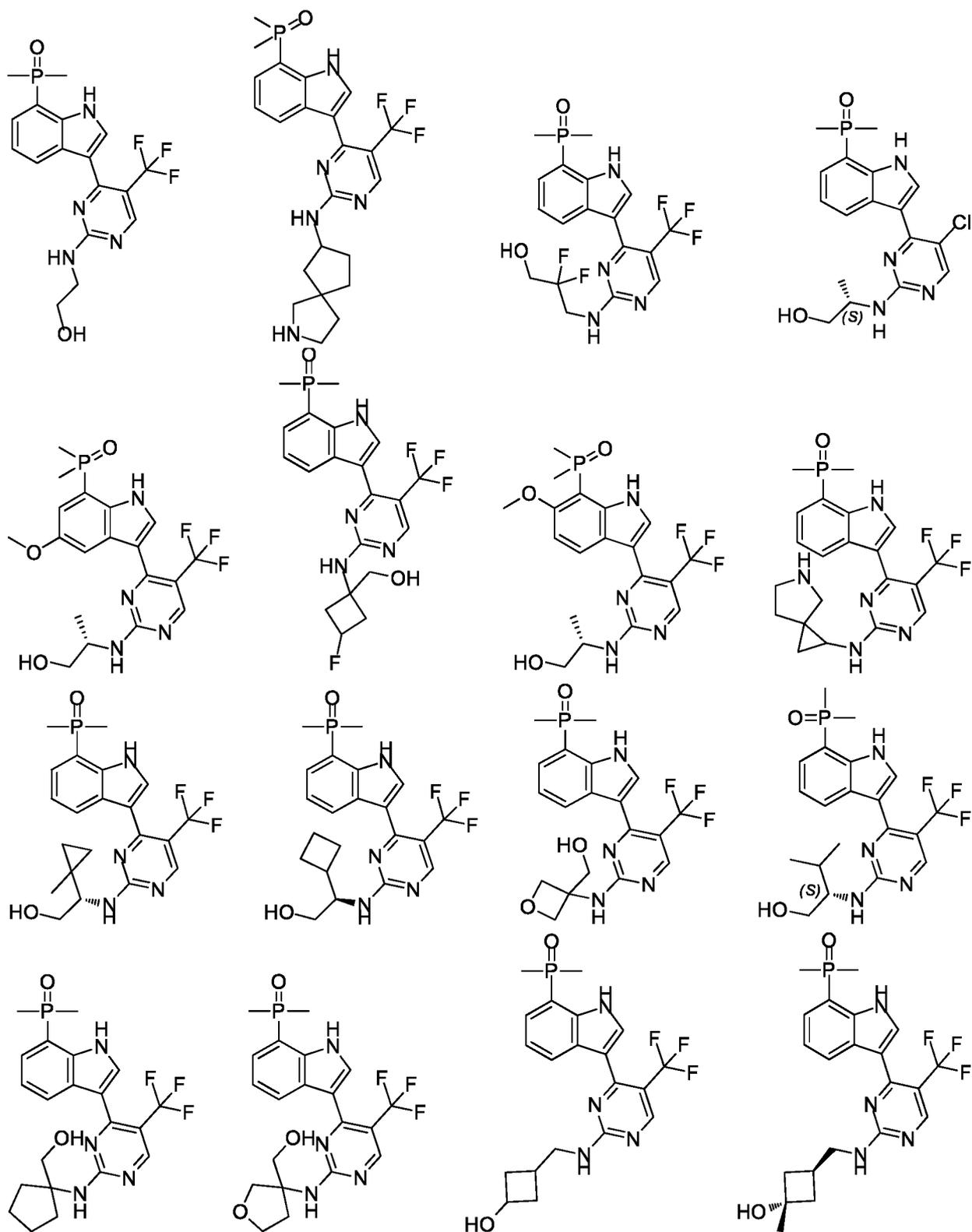
приемлемую соль, стереоизомер, таутомер, гидрат, сольват, изотопное соединение или пролекарство любого из вышеупомянутых соединений.

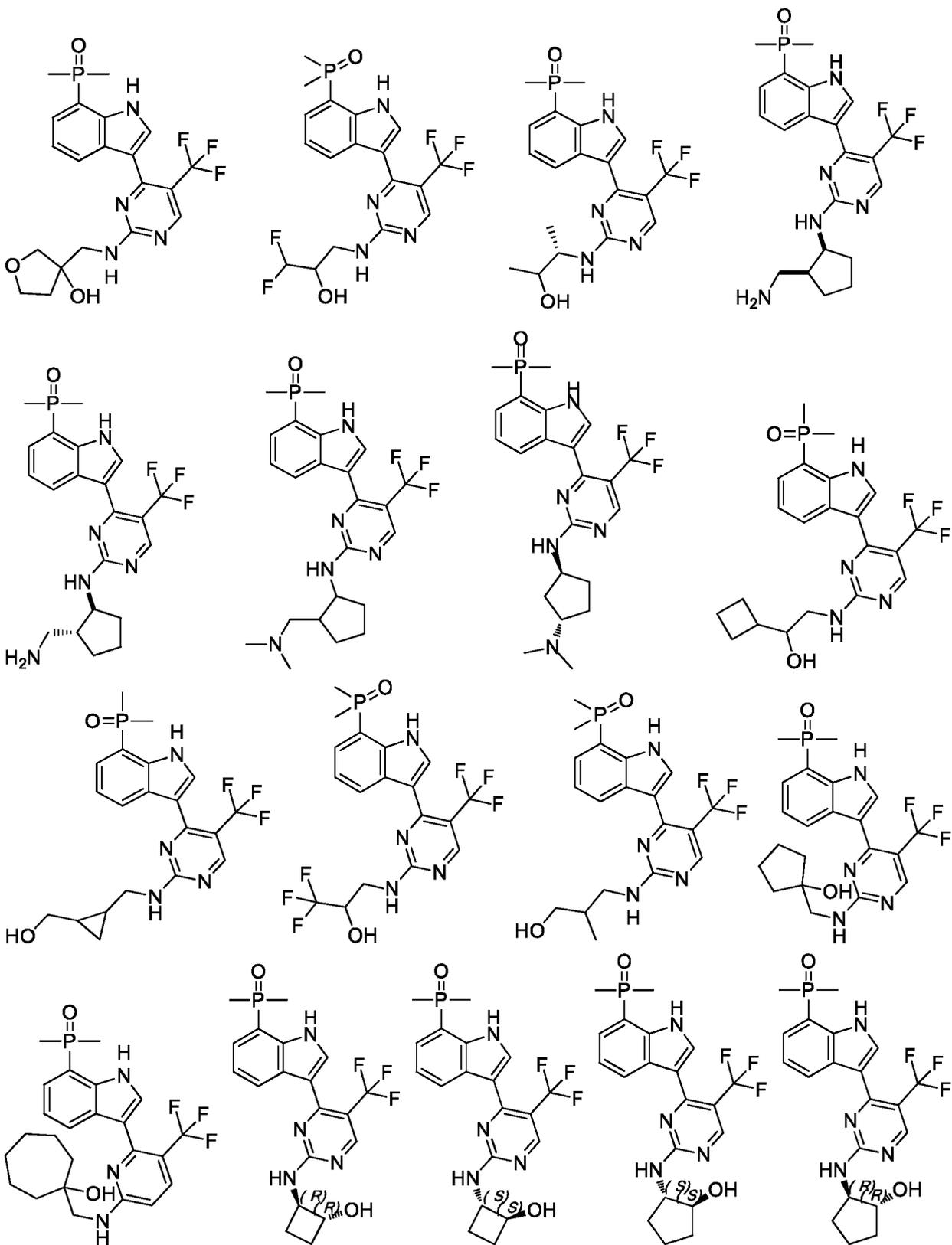
[76] В некоторых схемах данного изобретения соединение, представленное формулой I-A, представляет собой любое из следующих соединений:

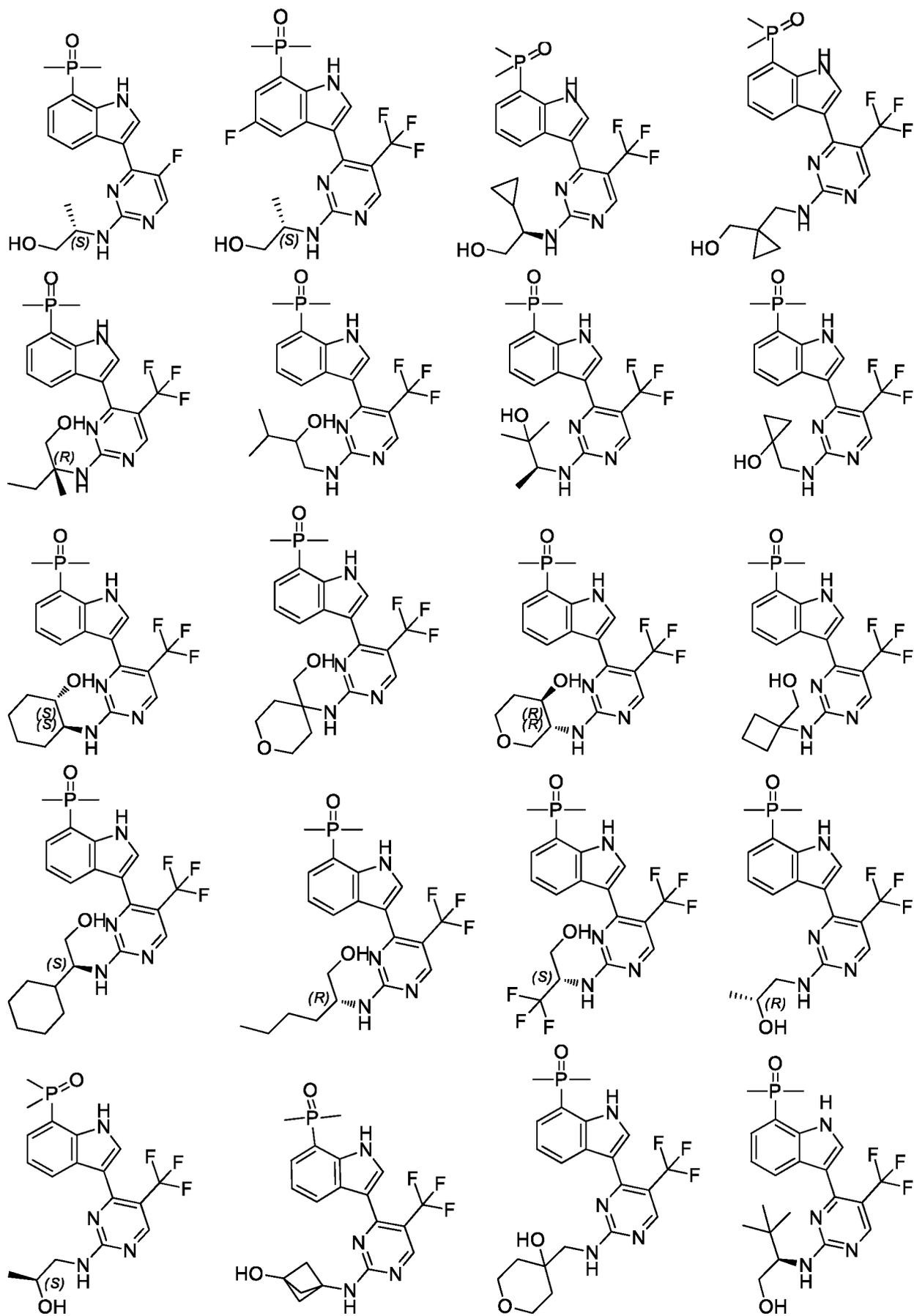


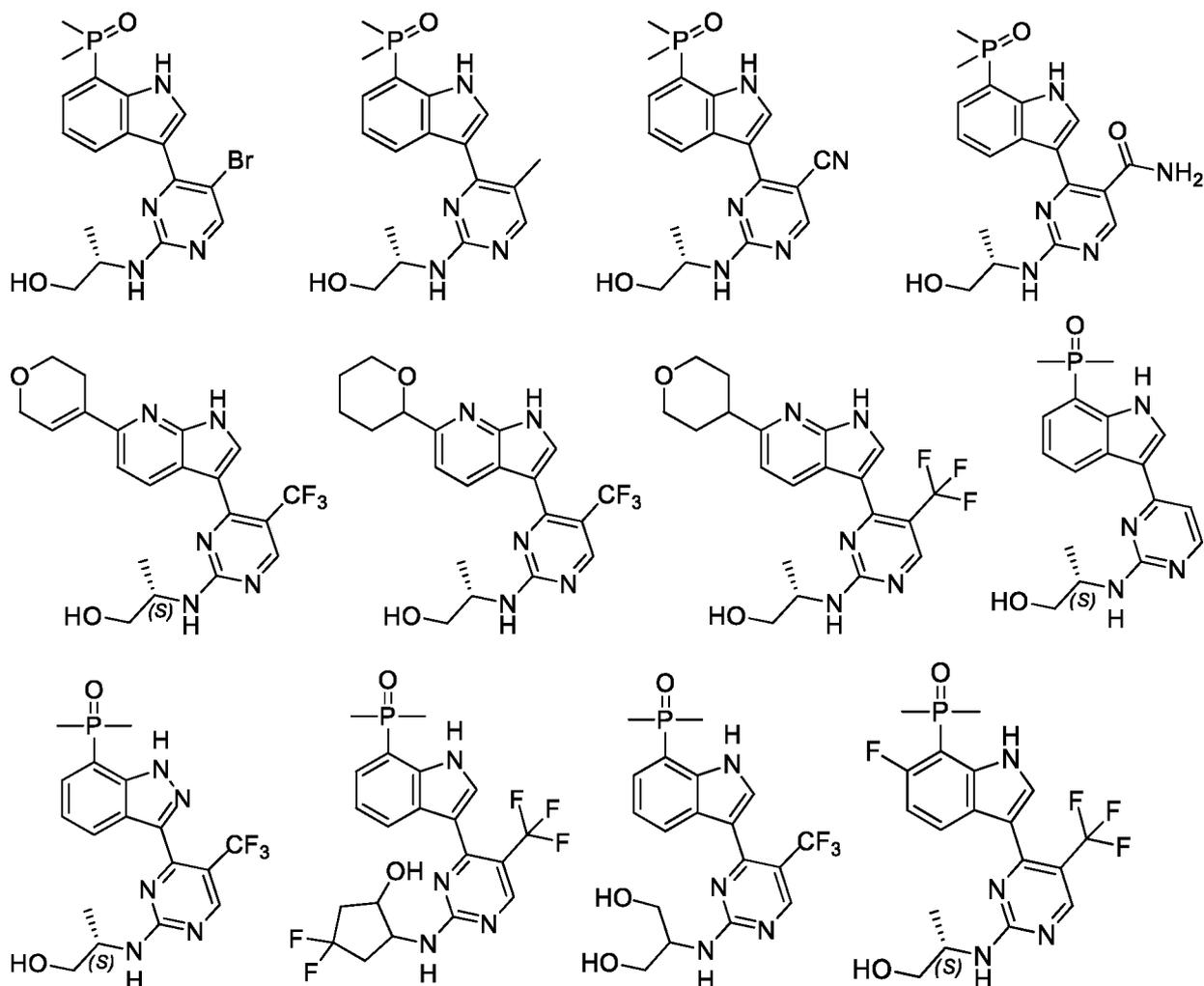






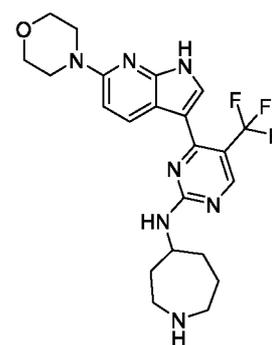






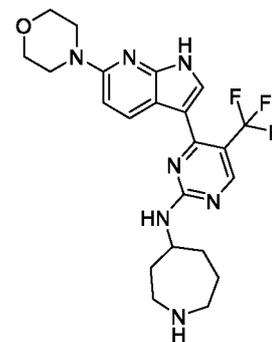
[77] Предпочтительно, соединение, представленное формулой I-A, представляет собой любое из следующих соединений:

соединение с временем удерживания 2,187 мин при следующих условиях, которое



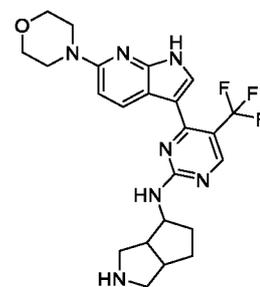
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол, градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,877 мин при следующих условиях, которое



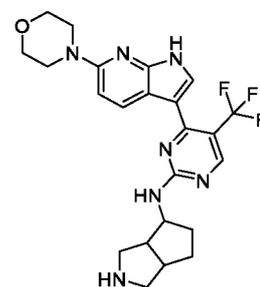
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол, градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,343 мин при следующих условиях, которое



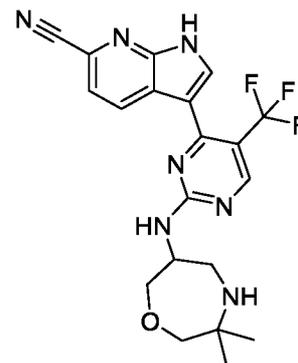
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,847 мин при следующих условиях, которое



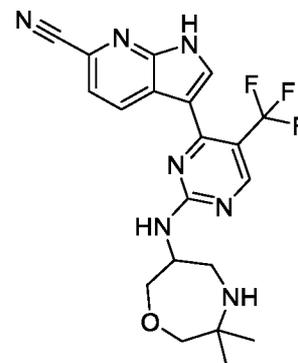
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 3,934 мин при следующих условиях, которое



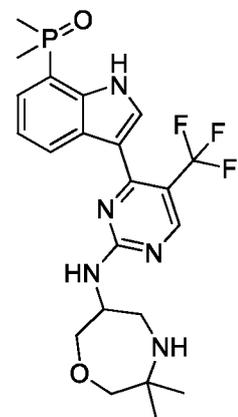
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы:
фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:
относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, и выдерживание фазы В при 5% в
течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 4,355 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы:
фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:
относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, и выдерживание фазы В при 5% в
течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

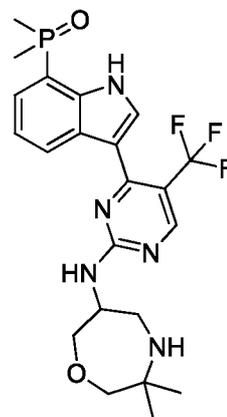
соединение с временем удерживания 3,788 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2, 250

мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин;

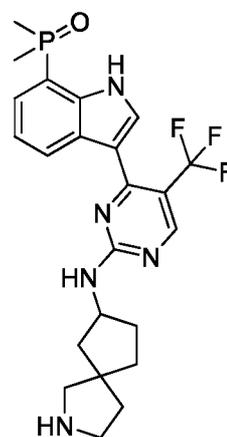
соединение с временем удерживания 4,110 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :

хроматографическая колонка: хроматографическая колонка: Phenomenex-Cellulose-2, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин;

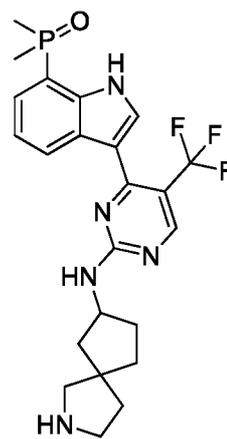
соединение с временем удерживания 0,887 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :

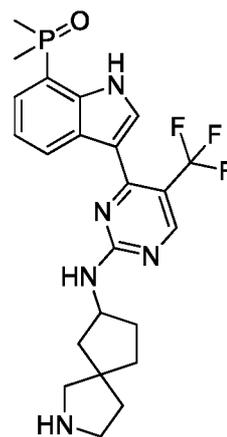
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 1,00 мин при следующих условиях, которое



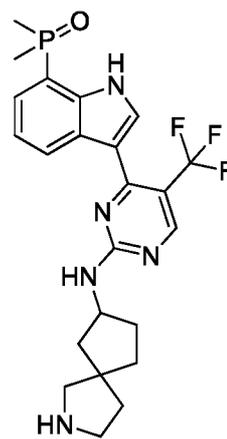
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм;
подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси
диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты,
выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при
5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 1,979 мин при следующих условиях, которое



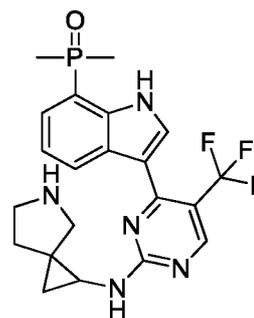
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм;
подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси
диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты,
выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при
5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,643 мин при следующих условиях, которое



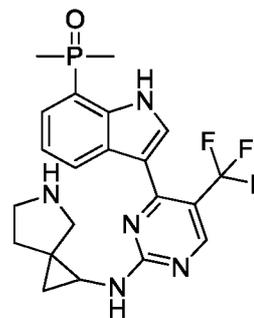
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм;
 подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси
 диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты,
 выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при
 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

соединение с временем удерживания 5,650 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3, 100 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза
 А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:
 относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в
 течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость
 потока: 2,5 мл/мин;

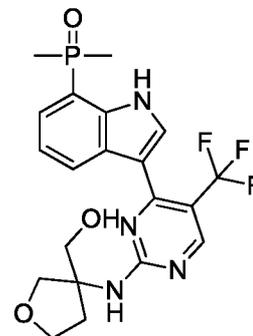
соединение с временем удерживания 5,985 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: ChiralPak IG-3, 100 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза
 А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:

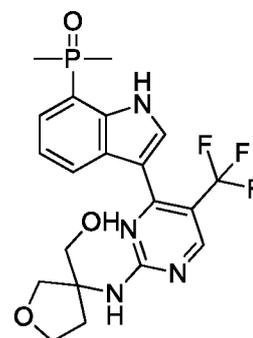
относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 6,338 мин при следующих условиях, которое



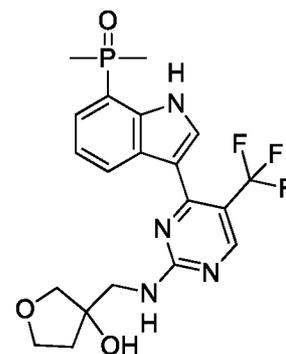
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 7,132 мин при следующих условиях, которое

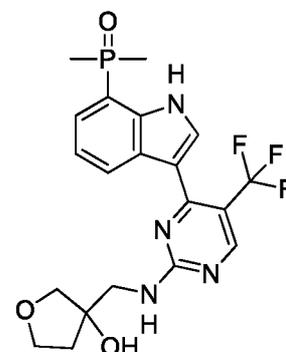


представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

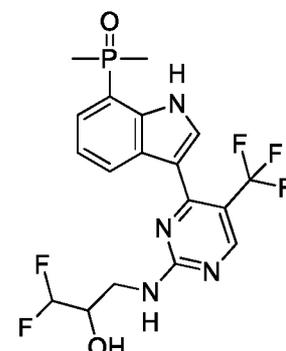
соединение с временем удерживания 1,798 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;
 соединение с временем удерживания 2,023 мин при следующих условиях, которое

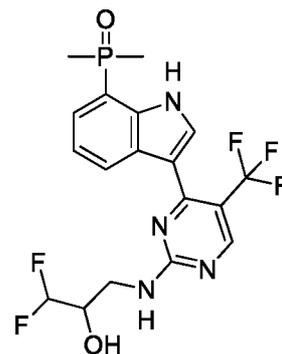


представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;
 соединение с временем удерживания 5,096 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, затем от 40% до 5% за 0,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

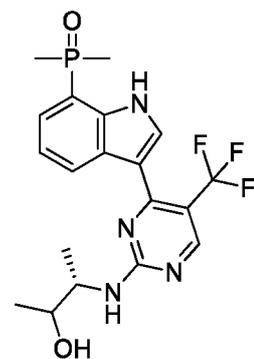
соединение с временем удерживания 5,388 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :

хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, затем от 40% до 5% за 0,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

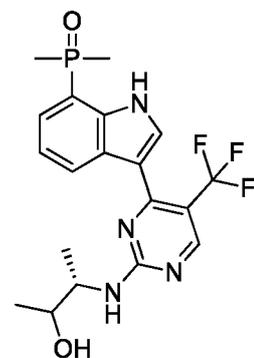
соединение с временем удерживания 2,177 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :

хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3, 100 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,318 мин при следующих условиях, которое

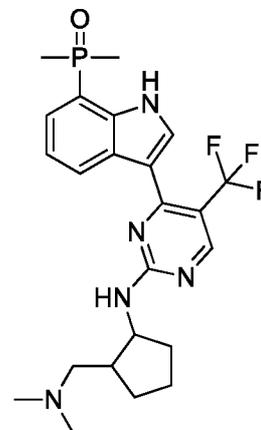


представляет собой один из стереоизомеров структуры :

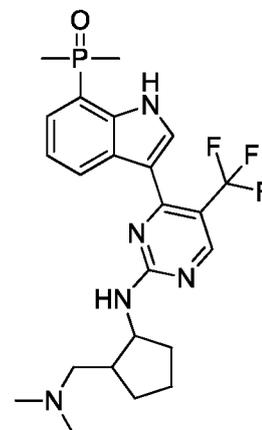
хроматографическая колонка: Chiralpak AS-3, 100 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:

относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин;

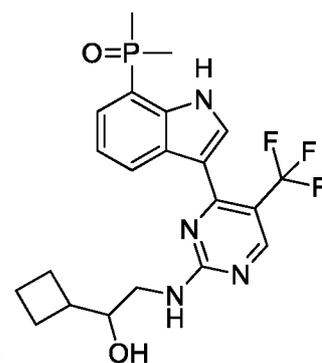
соединение с временем удерживания 4,512 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин; соединение с временем удерживания 6,985 мин при следующих условиях,

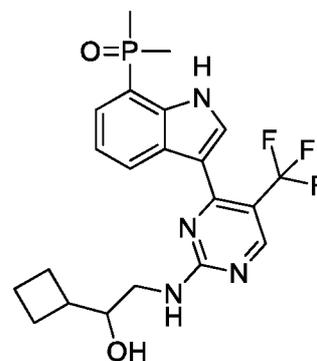


которое представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин; соединение с временем удерживания 6,809 мин при следующих условиях,



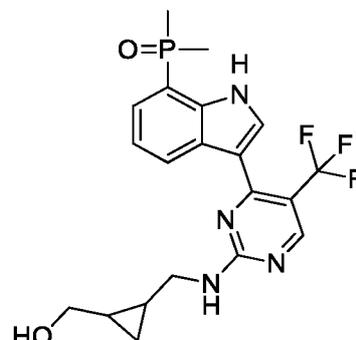
которое представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 7,460 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

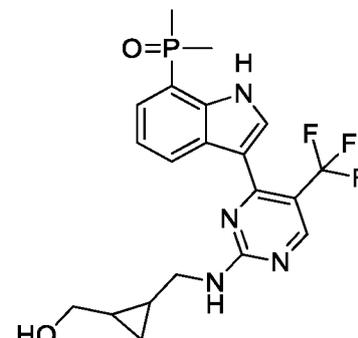
соединение с временем удерживания 6,744 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент:

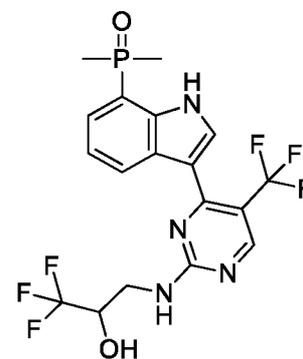
относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 7,642 мин при следующих условиях, которое



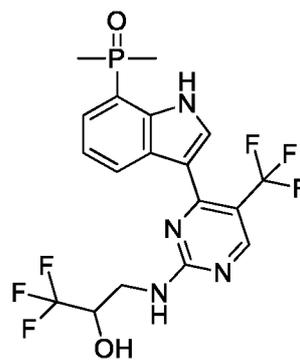
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: Chiralpak AD-3, 150 × 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 4,114 мин при следующих условиях, которое

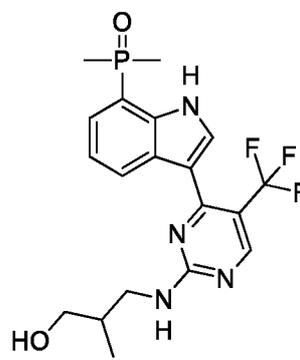


представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD, 250 мм * 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода; и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

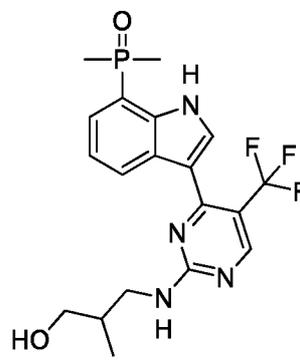
соединение с временем удерживания 4,316 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK AD, 250 мм * 30 мм, 10 мкм;
 подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода; и фаза В из 0,05% смеси
 диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, затем
 выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;
 соединение с временем удерживания 4,156 мин при следующих условиях, которое



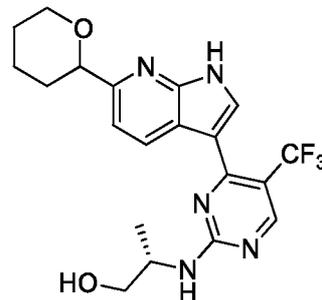
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 100 мм * 4,6 мм * 3 мкм; подвижные фазы:
 фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/метанол; градиент:
 относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в
 течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость
 потока: 2,8 мл/мин;
 соединение с временем удерживания 4,543 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
 хроматографическая колонка: Chiralpak IG-3, 100 мм * 4,6 мм * 3 мкм; подвижные фазы:
 фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/метанол; градиент:
 относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в

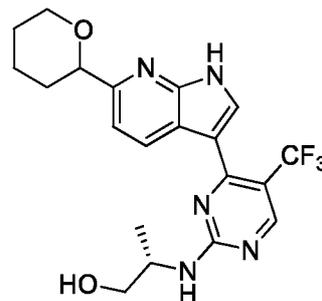
течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин;

соединение с временем удерживания 1,017 мин при следующих условиях, которое



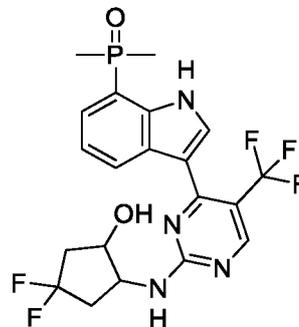
представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 мм * 30 мм, 10 мкм;
подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин;

соединение с временем удерживания 2,833 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры :
хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ, 250 мм * 30 мм, 10 мкм;
подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин;

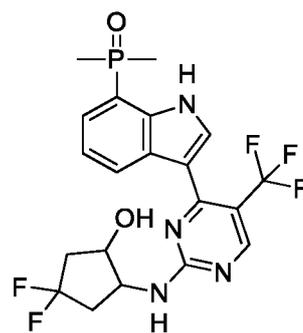
соединение с временем удерживания 1,615 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры : Chiralpak AD-3 50 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание

фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

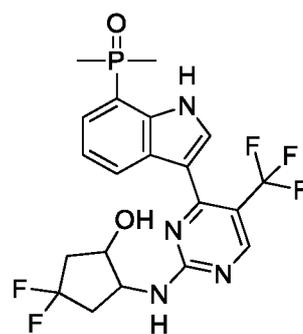
соединение с временем удерживания 1,917 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры : Chiralpak

AD-3 50 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин;

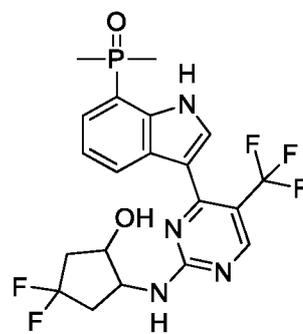
соединение с временем удерживания 5,293 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры : Chiralpak

AD-3 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин;

соединение с временем удерживания 5.960 мин при следующих условиях, которое



представляет собой один из стереоизомеров структуры : Chiralpak

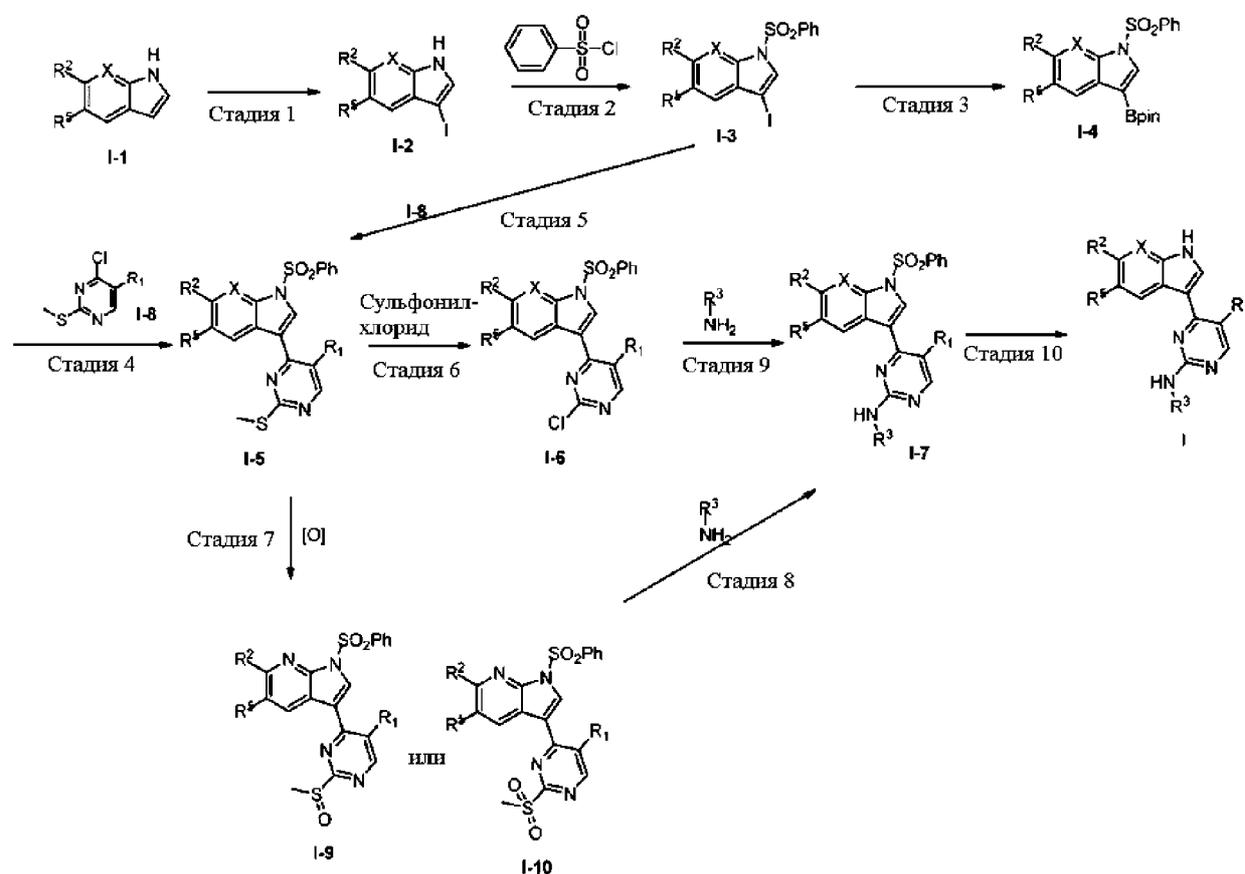
AD-3 150 мм * 4,6 мм, 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В

при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин.

[78] Вышеупомянутые условия испытания времени удерживания не являются ограничивающими для данного соединения. При условии, что время удерживания, полученное с использованием вышеупомянутых условий испытания для измерения, является таким же, как описано выше, или в пределах диапазона погрешности, и указанное соединение представляет собой один из стереоизомеров соединения, определяемого вышеуказанным временем удерживания, указанное соединение входит в объем правовой защиты настоящего изобретения.

[79] Соединение по данному изобретению может быть получено с применением способов синтеза, известных в данной области техники, а также способов синтеза, обобщенно представленных на следующих схемах.

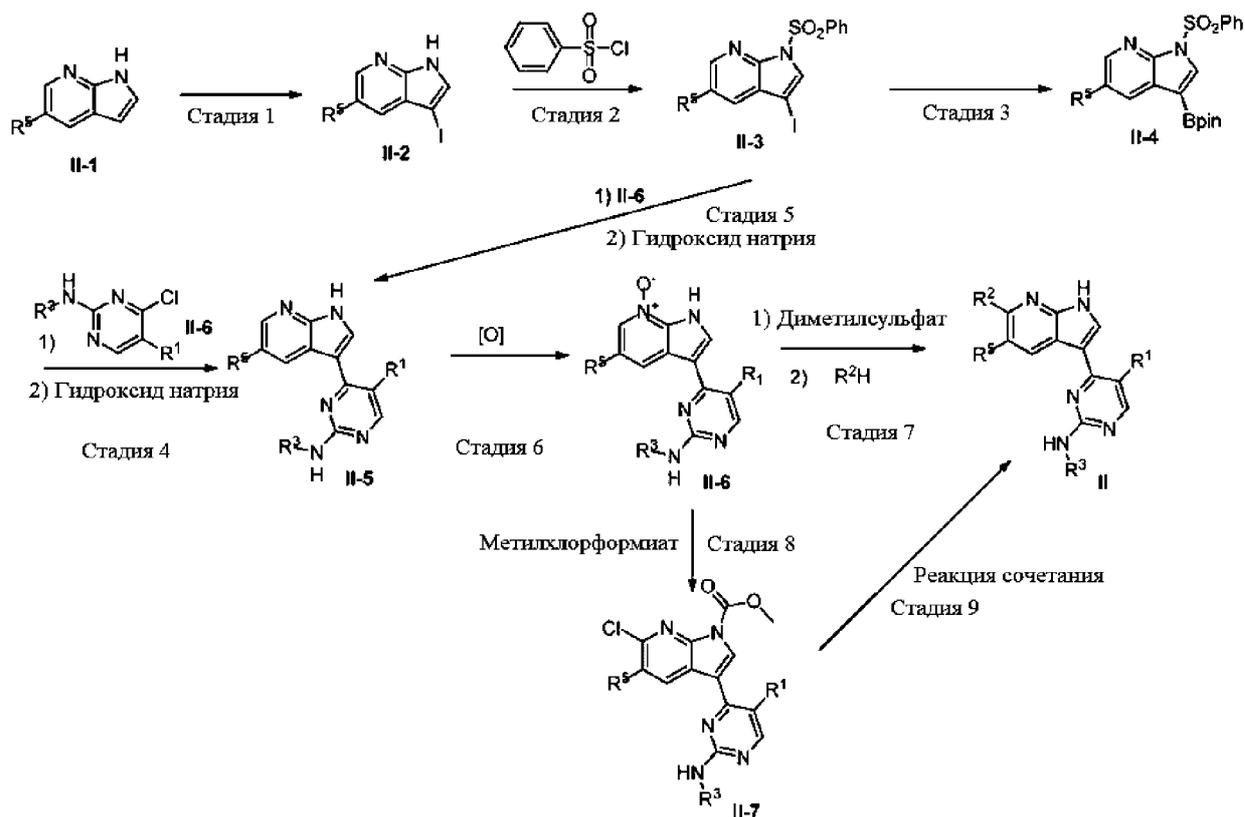
[80] Общий способ синтеза 1:



[81] Как показано в общем способе синтеза 1, соединение, представленное формулой (I-1), взаимодействует с подходящим галогенирующим реагентом (таким как без ограничения элементарный йод) с образованием галогенированного продукта I-2, для продукта I-2 выбирают подходящую защитную группу (такую как без ограничения бензолсульфонил) для защиты функциональной группы NH в структуре, и соединение, имеющее химическую формулу (I-2), может быть защищено бензолсульфонилем при

низкой температуре (например, 0 °C) с образованием соединения I-3. Затем с помощью подходящего катализатора получают соединение I-5 в результате взаимодействия с соединением I-8 в одном реакторе или сначала превращают соединение I-3 из галогенированного производного в соответствующее боратное соединение (или бороновую кислоту) I-4 в подходящих условиях реакции, и приводят во взаимодействие соединения I-4 с соединением I-8 с помощью подходящего катализатора по реакции сочетания Сузуки с получением соединения I-5; соединение I-5 нагревают в присутствии подходящего хлорирующего агента (такого как без ограничения SO₂Cl₂) с получением хлорированного промежуточного соединения I-6 или подвергают окислению простой тиометилвый эфир в сульфон I-10 (сульфоксид I-9 или «смесь сульфона I-10 и сульфоксида I-9») с помощью подходящего окислительного агента (такого как без ограничения m-CPBA). Хлорированное промежуточное соединение I-6 (I-10 или смесь I-9/I-10) нагревают в подходящих основных условиях (таких как без ограничения DIEA) для взаимодействия с соединением формулы R³NH₂ с получением соединения формулы (I-7), и нагревают соединение формулы (I-7) в подходящих основных условиях (таких как без ограничения NaOH) для удаления защиты с получением конечного продукта формулы (I). Если группа R³ содержит другие защитные группы (такие как без ограничения защитная группа Boc), то соединение I обеспечивает получение конечного соединения в подходящих кислотных условиях (таких как без ограничения ТФК/ДХМ).

[82] Общий способ синтеза 2: в соединении, представленном формулой I, если X представляет собой N, авторами данной заявки впервые синтезировано новое ключевое промежуточное соединение II-6, из которого может быть удобно синтезировано конечное соединение II (соответствующее соединению I, в котором X представляет собой N) по данному изобретению.

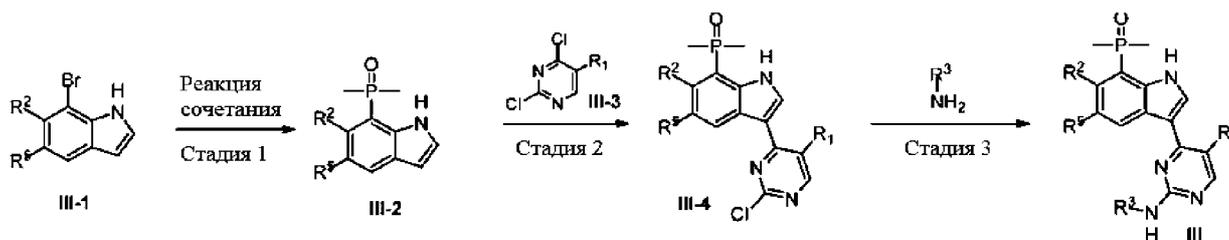


[83] Как показано в общем способе синтеза 2, соединение, представленное формулой (II-1), взаимодействует с подходящим галогенирующим реагентом (таким как без ограничения элементарный йод) с образованием галогенированного продукта II-2, и для продукта II-2 выбирают подходящую защитную группу (такую как без ограничения бензолсульфонил) для защиты функциональной группы NH в структуре, например, продукт II-2 может быть защищен бензолсульфонилем по реакции с бензолсульфонилхлоридом при низкой температуре (например, 0°C) с образованием соединения II-3. Затем в присутствии подходящего катализатора получают соединение II-5 в результате взаимодействия с соединением II-6 в одном реакторе или сначала превращают соединение II-3 из галогенированного производного в соответствующее боратное соединение (или бороновую кислоту) II-4 в подходящих условиях реакции, и приводят во взаимодействие соединение II-4 с соединением II-6 с помощью подходящего катализатора по реакции сочетания Сузуки с получением соединения II-5; из соединения II-5 получают соединение II-6, содержащее азот и кислород, в подходящих условиях окисления (таких как без ограничения *m*-CPBA), указанное соединение II-6, содержащее азот и кислород, и подходящий активирующий реагент (такой как без ограничения диметилсульфат) образуют активный азоксиметилловый эфир пиридина при нагревании, и указанное активное промежуточное соединение взаимодействует с аминсоединением R^2H в присутствии подходящего основания (такого как без ограничения DIEA) с образованием соединения, представленного формулой (II). Если группа R^3 содержит

другие защитные группы (такие как без ограничения защитная группа Вос), то соединение II обеспечивает получение конечного продукта в подходящих кислотных условиях (таких как без ограничения ТФК/ДХМ).

[84] Соединение II-5 нагревают в подходящих условиях галогенирования и в присутствии подходящего хлорирующего реагента или бромлирующего реагента (такого как без ограничения метилхлорформиат) с получением хлорированного промежуточного соединения II-7 или соответствующего бромированного промежуточного соединения. В присутствии подходящего катализатора хлорированное промежуточное соединение II-7 взаимодействует с соответствующим боратом/бороновой кислотой или аминосоединением R^2N в подходящих условиях реакции сочетания (такой как без ограничения сочетание Сузуки или сочетание Бухвальда) с образованием соединения формулы (II). Если группа R^3 содержит другие защитные группы (такие как без ограничения защитная группа Вос), то соединение II обеспечивает получение конечного соединения в подходящих кислотных условиях (таких как без ограничения ТГФ/ДХМ).

[85] Общий способ синтеза 3: в соединении, представленном формулой I, если X представляет собой $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$, авторами данного изобретения выполнен инновационный синтез нового ключевого промежуточного соединения III-4, из которого может быть удобно получено конечное соединение III (соответствующее соединению I, в котором X представляет собой $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$) по данному изобретению, с помощью простой реакции замещения.



[86] Как показано в общем способе синтеза 3, соединение (такое как без ограничения бромированное соединение), представленное формулой (III-1), и подходящий реагент (такой как без ограничения диметилфосфиноксид) обеспечивают получение продукта III-2 по реакции сочетания в присутствии подходящего катализатора; и в условиях присутствия подходящего кислотного реагента (такого как без ограничения трифторметансульфоновая кислота или трихлорид алюминия) продукт III-2, для которого выбран подходящий растворитель (такой как без ограничения 1,1,1,3,3,3-гексафторпропан-2-ол или дихлорметан) взаимодействует с соединением (III-3) при подходящей температуре (такой как без ограничения $60\text{ }^\circ\text{C}$ или $0\text{ }^\circ\text{C}$) с образованием соединения III-4. Хлорированное

промежуточное соединение III-4 нагревают в подходящих основных условиях (таких как без ограничения DIEA) для взаимодействия с соединением формулы R^3NH_2 с получением соединения формулы (III). Если группа R^3 содержит другие защитные группы (такие как без ограничения защитная группа Boc), то соединение I обеспечивает получение конечного соединения в подходящих кислотных условиях (таких как без ограничения ТГФ/ДХМ).

[87] В данном изобретении дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая вышеупомянутое соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер, фармацевтически приемлемую соль любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера или его диастереоизомера) или кристаллическую форму или сольват любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли) и фармацевтическое вспомогательное вещество.

[88] В данном изобретении дополнительно предложено применение вышеуказанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера, фармацевтически приемлемой соли любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера или его диастереоизомера) или кристаллической формы или сольвата любого из описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли) или вышеупомянутой фармацевтической композиции для получения лекарственного средства. Предпочтительно, лекарственное средство используют для предотвращения и/или лечения пролиферативных заболеваний.

[89] В данном изобретении дополнительно предложен способ предотвращения и/или лечения пролиферативных заболеваний, включающий: введение пациенту терапевтически эффективного количества вышеупомянутого соединения, представленного формулой I, его фармацевтически приемлемой соли или сольватов описанных веществ (в отношении описанного соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли) или вышеупомянутой фармацевтической композиции.

[90] Предпочтительно, пролиферативные заболевания представляют собой раковые заболевания (например, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, рак яичника, рак головного мозга, рак легкого, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, меланома, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак пищевода, рак кости, нейробластома, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак

предстательной железы, тестикулярный рак, эпителиальная саркома, саркома мягких тканей, множественная миелома), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания или аутоиммунные заболевания.

[91] Соединение по данному изобретению, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемую соль любого из описанных веществ, или кристаллическую форму или сольват любого из описанных веществ, а также фармацевтическую композицию можно вводить локально или системно, например, использовать для интраинтестинального введения, такого как ректальное введение или пероральное введение; или использовать для парентерального введения млекопитающим (особенно людям). Примеры комбинаций для ректального введения включают суппозитории, и суппозитории могут содержать, например, подходящие нераздражающие вспомогательные вещества, например, масло какао, синтетические глицериды или полиэтиленгликоли, которые являются твердыми при нормальной температуре, но плавятся и/или растворяются в полости прямой кишки, высвобождая лекарственные соединения. Соединения по данному изобретению также можно вводить парентерально, например, посредством ингаляции, инъекции или инфузии, например, посредством внутривенной, внутриартериальной, внутрикостной, внутримышечной, интрацеребральной, экстравентрикулярной, интрасиновиальной, интрастеральной, интратекальной, внутриочаговой, внутричерепной, интратуморальной, внутрикожной и подкожной инъекции или инфузии.

[92] Терапевтически эффективное количество активного ингредиента определяют из контекста, и оно зависит от биологического вида млекопитающего, массы тела, возраста, индивидуального состояния, индивидуальных фармакокинетических параметров, заболеваний, подлежащих лечению, и способа введения. Для интраинтестинального введения, такого как пероральное введение препарата, соединение по данному изобретению может быть составлено в широкий спектр лекарственных форм.

[93] Эффективное количество соединения по данному изобретению, его фармацевтически приемлемой соли, сольватов описанных веществ или их фармацевтической композиции может быть без труда определено с помощью общепринятых экспериментов, и наиболее эффективный и удобный способ введения, а также наиболее подходящий препарат также могут быть определены с помощью общепринятых экспериментов.

[94] Если не указано иное, термины, использованные в данном изобретении, имеют следующие значения:

[95] Специалистам в данной области техники может быть понятно, что в соответствии с соглашениями, используемыми в данной области техники, обозначение «  », используемое в структурных формулах, описывающих группы в данном изобретении, означает, что соответствующая группа связана с другими фрагментами и группами в указанном соединении в обозначенном положении.

[96] Атом углерода, помеченный «*», представляет собой хиральный атом углерода, который находится в S-конфигурации или R-конфигурации.

[97] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли, полученной из соединения по данному изобретению и относительно нетоксичной фармацевтически приемлемой кислоты или основания. Если соединение по данному изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то может быть получена соль присоединения основания с использованием достаточного количества фармацевтически приемлемых оснований, взаимодействующих с нейтральной формой такого соединения в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований включают без ограничения: литиевую соль, натриевую соль, калиевую соль, кальциевую соль, алюминиевую соль, магниевую соль, цинковую соль, висмутовую соль, аммониевую соль и диэтаноламинную соль. Если соединение по данному изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то может быть получена соль присоединения кислоты с использованием достаточного количества фармацевтически приемлемых кислот, взаимодействующих с нейтральной формой такого соединения в чистом растворе или в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты или органические кислоты. Если соединение по данному изобретению содержит относительно кислотные функциональные группы и относительно основные функциональные группы, то соединение может быть превращено в соль присоединения основания или в соль присоединения кислоты. Подробная информация представлена в публикации Berge et al., «Pharmaceutical Salts», Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977), или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ред., Wiley-VCH, 2002).

[98] Термин «сольват» относится к веществу, полученному в результате объединения соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя. Молекулы растворителя в сольвате могут существовать в форме упорядоченного или неупорядоченного расположения. Растворители включают без ограничения воду, метанол,

этанол и т.д.

[99] Если существует стереоизомер, то термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме одного стереоизомера или их смеси (например, рацемата). Термин «стереоизомер» относится к цис-транс изомерам или оптическим изомерам. Такие стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены методами асимметричного синтеза или методами хирального разделения (включая без ограничения тонкослойную хроматографию, ротационную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию высокого давления и т.д.), и могут быть дополнительно получены хиральным разделением посредством образования связи (химического связывания и т.д.) или омыления (физического связывания и т.д.) с другими хиральными соединениями и другими способами. Термин «один стереоизомер» означает, что массовое содержание одного стереоизомера соединения по данному изобретению относительно всех стереоизомеров данного соединения составляет не менее 95%.

[100] Если существует таутомер, то термины «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме одного таутомера или их смеси, и предпочтительно существуют, в основном, в форме относительно устойчивого таутомера.

[101] Атомы в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут существовать в форме, соответствующей их природной распространенности, или не соответствующей их природной распространенности. Рассматривая в качестве примера атомы водорода, форма, соответствующая их природной распространенности, содержит около 99,985% протия и около 0,015% дейтерия; а форма, не соответствующая их природной распространенности, относится к содержанию дейтерия около 95%. То есть один или более атомов в терминах «соединение», «фармацевтически приемлемая соль», «сольват» и «сольват фармацевтически приемлемой соли» могут представлять собой атомы, существующие в форме, не соответствующей природной распространенности.

[102] Если в определении соединения какая-либо переменная (например, R^{a-1}) встречается несколько раз, то определение указанной переменной в каждом положении не зависит от определений в других положениях, и их значения являются независимыми друг от друга и не влияют друг на друга. Таким образом, если определенная группа замещена 1, 2 или 3 группами R^{a-1} , то есть указанная группа может быть замещена не более чем 3 группами R^{a-1} , то определение R^{a-1} в данном положении является взаимно независимым с определениями R^{a-1} в других положениях. Кроме того, комбинация заместителей и/или

переменных допустима только в тех случаях, если такая комбинация приводит к стабильному соединению.

[103] Термин «множество» относится к 2, 3, 4 или 5, предпочтительно к 2 или 3.

[104] Термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному алкилу, имеющему указанное количество атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и подобные алкильные группы.

[105] Термин «циклоалкил» относится к насыщенному моноциклическому, полициклическому или мостиковому карбоциклическому заместителю, состоящем из атомов углерода и атомов водорода, и циклоалкил может быть присоединен к остальной части молекулы через любой подходящий атом углерода одинарной связью; если циклоалкил является полициклическим, он может представлять собой конденсированную кольцевую систему или спирокольцевую систему в параллельной связи колец или спирокольцевой связи (то есть два геминальных атома водорода у атома углерода замещены алкиленом). Циклоалкильный заместитель может быть присоединен к центральной молекуле через любой подходящий атом углерода. В некоторых вариантах реализации кольцо, содержащее 3-8 атомов углерода, может быть представлено как C₃-C₈ циклоалкил. В некоторых вариантах реализации C₃-C₆ циклоалкил включает циклопропил (C₃), циклобутил-(C₄), циклопентил (C₅), бицикло[1.1.1]пентан и циклогексил (C₆).

[106] Термин «гетероциклоалкил» относится к насыщенной циклической группе, содержащей гетероатомы, включая случаи моноциклического кольца, полициклического кольца или мостикового кольца. Если гетероциклоалкил представляет собой полициклическое кольцо, он может представлять собой конденсированную кольцевую систему или спирокольцевую систему в параллельной связи колец или спирокольцевой связи. Предпочтительной является 4-12-членная насыщенная циклическая группа, содержащая 1-4 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Примеры 4-членных гетероциклических групп включают без ограничения азетидинил, эпоксипропил, тиетанил или их изомеры и стереоизомеры; примеры 5-членных гетероциклических групп включают без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, диоксоланил, оксатиофурил, дитиофурил или их изомеры и стереоизомеры. Примеры 6-членных гетероциклических групп включают без ограничения пиперидил, тетрагидропиранил, тианил, морфолинил, тиоморфолинил, дитианил, диоксанил, пиперазинил, триазилил или их изомеры и стереоизомеры; примеры 7-членных гетероциклических групп включают без ограничения азепанил, оксепанил,

тиепанил, оксазепанил и диазепанил или их изомеры и стереоизомеры.

[107] Термин «гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей гетероатомы, предпочтительно к ароматическому 5-6-членному моноциклическому кольцу или 9-10-членному бициклическому кольцу, содержащему 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; если гетероарил представляет собой бициклическое кольцо, то по меньшей мере одно кольцо содержит ароматичность, например, фурил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тиенил, изоксазолил, оксазолил, диазолил, имидазолил, пирролил, пиразолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, изотиазолил, тиadiaзолил, бензимидазолил, индолил, индазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензазолил, бензизоксазолил, хинолинил, изохинолил и т.д.

[108] Термин «фармацевтическое вспомогательное вещество» относится к вспомогательным веществам и добавкам, используемым при получении лекарственных средств и препаратов, которые представляют собой все вещества, содержащиеся в фармацевтическом препарате, помимо активных ингредиентов. См. Фармакопею Китайской Народной Республики (издание 2015 года), том IV; или Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009, шестое издание).

[109] Термин «лечение» относится к лечебной терапии. Если предполагается конкретное патологическое состояние, то лечение относится: (1) к облегчению одного или более биологических проявлений заболевания или патологического состояния; (2) к противодействию (а) одной или более точкам в биологическом каскаде, приводящим к патологическому состоянию или вызывающим его, или (b) одному или более биологическим проявлениям патологического состояния; (3) к облегчению одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с патологическим состоянием, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с патологическим состоянием или его лечением; или (4) к замедлению развития патологического состояния или одного или более биологических проявлений патологического состояния.

[110] Термин «предотвращение» относится к уменьшению риска приобретения или развития заболевания или расстройства.

[111] Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, достаточному для эффективного лечения заболевания или патологического состояния, описанного в данном документе, при введении пациенту. «Терапевтически эффективное количество» варьируется в зависимости от соединений, патологических состояний и их тяжести, а также от возраста пациентов, подлежащих лечению, но при необходимости может быть подобрано специалистом в данной области техники.

[112] Термин «пациент» относится к любому животному, которому будут вводить или уже вводят соединение или композицию в соответствии с вариантами реализации данного изобретения, предпочтительно к млекопитающим, наиболее предпочтительно к людям. Термин «млекопитающие» включает любых млекопитающих. Примеры млекопитающих включают без ограничения коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т.д., наиболее предпочтительно людей.

[113] Не нарушая общих знаний в данной области техники, вышеупомянутые предпочтительные условия могут быть произвольным образом объединены с получением различных предпочтительных примеров данного изобретения.

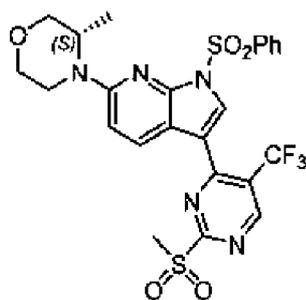
[114] Все реагенты и сырьевые материалы, используемые по данному изобретению, доступны в продаже.

[115] Положительный технический эффект данного изобретения заключается в том, что: данное изобретение обеспечивает ароматическое гетероциклическое соединение, и предложенное ароматическое гетероциклическое соединение является новым по своей структуре, имеет высокую ингибирующую активность CDK7 и высокую селективность (относительно CDK2, CDK9 и CDK12), оказывает превосходное ингибирующее действие на клетки рака молочной железы человека HCC70 и рак яичника A2780, и в то же время имеет улучшенную мембранную проницаемость и более низкую скорость истечения.

Подробное описание вариантов реализации

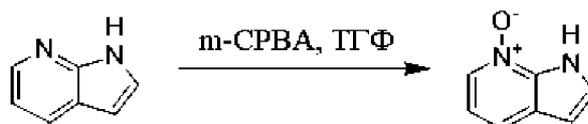
[116] Данное изобретение дополнительно проиллюстрировано ниже с помощью вариантов реализации, но данное изобретение не ограничено объемом представленных вариантов реализации. Для экспериментальных примеров, для которых в следующих вариантах реализации не указаны конкретные условия, выбор следует делать в соответствии с общепринятыми способами и условиями, или в соответствии с инструкциями к продукту.

Получение промежуточного соединения С: (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин



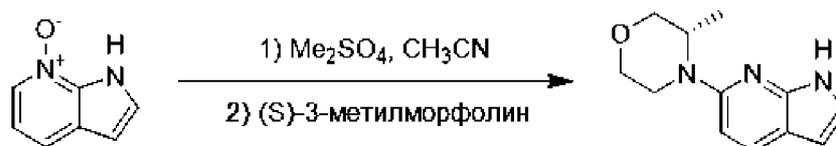
Промежуточное
соединение С

[117] Стадия 1: 1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксид



[118] 1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин (130,00 г, 1,10 моль) растворяли в тетрагидрофуране (1,20 л), добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (чистота 80%, 356,05 г, 1,65 моль) и затем перемешивали в течение 16 часов при 20 °С; система представляла собой желтую суспензию. Концентрировали реакционный раствор на ротационном испарителе для удаления половины растворителя и отфильтровывали твердое вещество, промывали тетрагидрофураном (50 мл) и сушили под вакуумом с получением неочищенного продукта, 1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксида в виде белого твердого вещества (чистота 50%, 275,00 г). Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 135,1$.

[119] Стадия 2: (S)-3-метил-4-(1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин

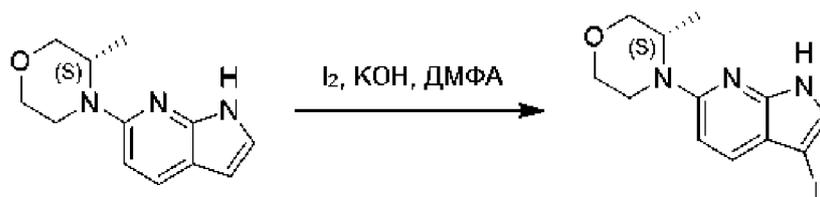


[120] 1H-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксид (чистота 50%, 55,00 г, 205,07 ммоль) растворяли в ацетонитриле (535 мл) и добавляли диметилсульфат (21 мл, 225,51 ммоль). Нагревали смесь до 60 °С и перемешивали в течение 16 часов. Охлаждали до 0 °С и добавляли (3S)-3-метилморфолин (103,68 г, 1,03 моль). Нагревали до 60 °С и перемешивали в течение 20 часов. Охлаждали и концентрировали, и подвергали остаток фракционной жидкостной экстракции с дихлорметаном (200 мл) и 10% водным раствором карбоната натрия (200 мл). Экстрагировали водную фазу дихлорметаном (200 мл * 2). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–25%) с получением (S)-3-метил-4-

(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина в виде желтого твердого вещества (8,64 г, 39,76 ммоль, выход 19%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 218,1$.

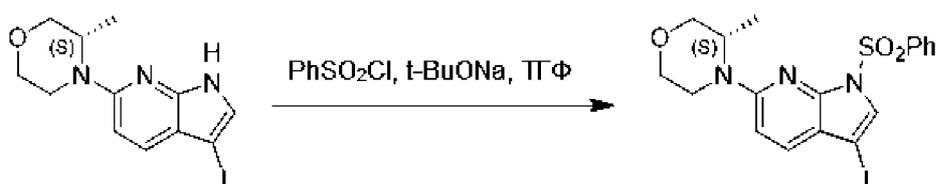
[121] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 7,75 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,58 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,29 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 4,31 (к, $J = 6,5$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J = 3,1, 11,2$ Гц, 1H), 3,84 - 3,71 (м, 3H), 3,65 (дт, $J = 3,0, 11,4$ Гц, 1H), 3,22 (дт, $J = 3,8, 12,3$ Гц, 1H), 1,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H)

[122] Стадия 3: (S)-4-(3-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин



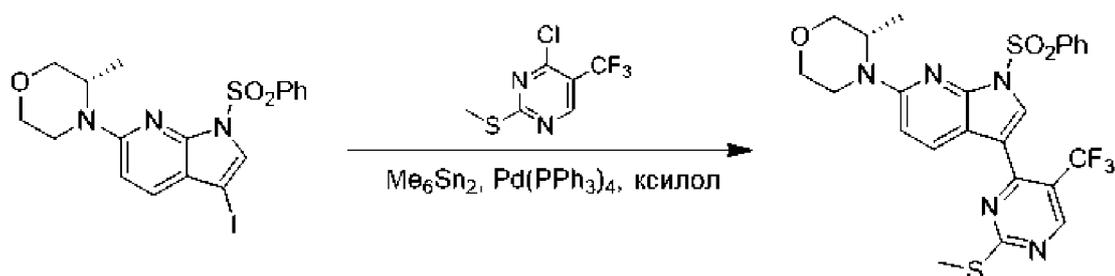
[123] (S)-3-Метил-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин (8,34 г, 38,39 ммоль) растворяли в диметилформамиде (40 мл), добавляли гидроксид калия (5,37 г, 95,96 ммоль), добавляли раствор иода (9,75 г, 38,39 ммоль) в диметилформамиде (40 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 25 °С. Концентрировали смесь и добавляли к остатку воду (100 мл), и экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3). Объединяли органические фазы и затем сушили над сульфатом магния. Фильтровали и концентрировали смесь с получением неочищенного (S)-4-(3-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина (14,70 г). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 344,0$.

[124] Стадия 4: (S)-4-(3-иод-1-бензолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин



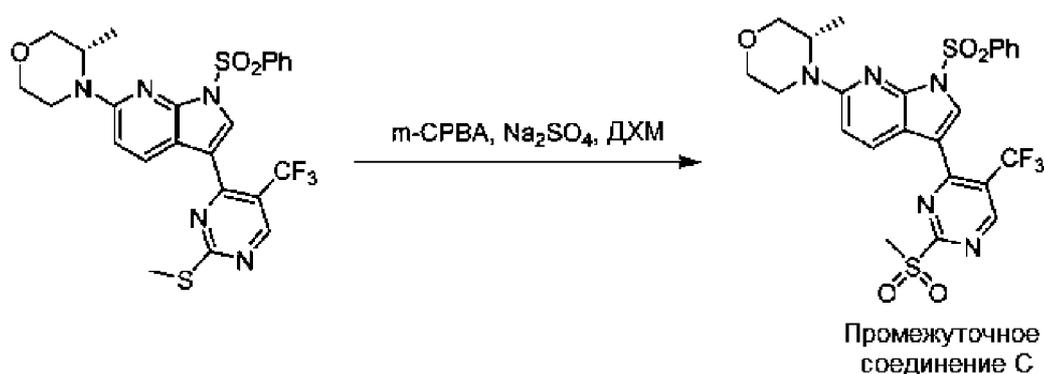
[125] (S)-4-(3-Иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин (14,70 г, 34,27 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл), добавляли трет-бутоксид натрия (4,94 г, 51,40 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. Добавляли бензолсульфонилхлорид (6,6 мл, 51,40 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 20 °С. Концентрировали смесь и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–40%) с получением (S)-4-(3-иод-1-бензолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-3-метилморфолина в виде желтого твердого вещества (4,60 г, 9,52 ммоль, выход 28%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 484,0$.

[126] Стадия 5: (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



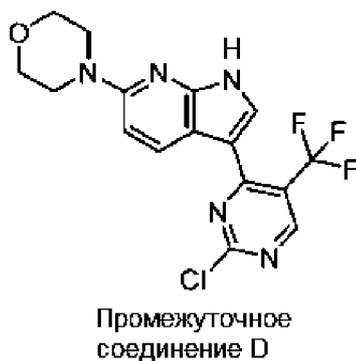
[127] (S)-4-(3-Иод-1-бензолсульфонил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-3-метилморфолин (500 мг, 1,03 ммоль) и 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин (512 мг, 1,35 ммоль) растворяли в ксилоле (10 мл) и под защитным слоем азота добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (120 мг, 0,10 ммоль) и гексаметилдиолово (407 мг, 1,24 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов при 100 °С и затем нагревали до 140 °С для продолжения реакции в течение 12 часов. Концентрировали реакционный раствор и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–50%) с получением (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина в виде желтого твердого вещества (220 мг). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 550,3$

[128] Стадия 6: (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин

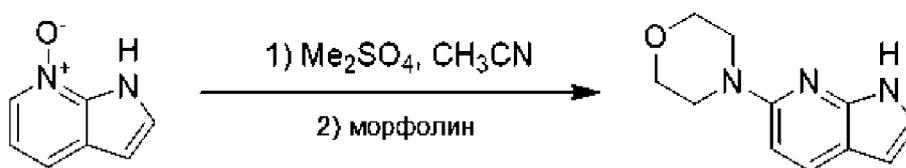


[129] *m*-Хлорпероксибензойную кислоту (чистота 85%, 650 мг, 3,20 ммоль) добавляли к суспензии (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (800 мг, 1,46 ммоль) и сульфата натрия (202 мг, 1,60 ммоль) в дихлорметане (59 мл) несколькими порциями при 0 °С и перемешивали полученную реакционную систему в течение 40 минут при 25 °С. Фильтровали смесь и напрямую использовали для реакции на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 582,1$.

Получение промежуточного соединения D: 4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-6-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин

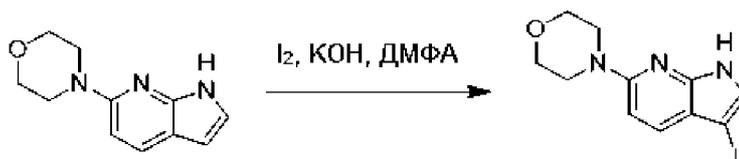


[130] Стадия 1: 4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



[131] 1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-7-оксид (чистота 50%, 35,00 г, 0,13 моль) растворяли в ацетонитриле (250 мл), добавляли диметилсульфат (14 мл, 0,14 моль) и затем перемешивали в течение 16 часов при 60 °С. Охлаждали реакционную систему до 0 °С, затем добавляли морфолин (230 мл, 2,61 моль) и затем перемешивали в течение 20 часов при 60 °С; и система представляла собой желтый раствор. Реакционную систему охлаждали и концентрировали, и добавляли к остатку дихлорметан (300 мл) и 10% водный раствор карбоната натрия (200 мл). После отделения органических фаз экстрагировали водную фазу дихлорметаном (200 мл * 2), сушили объединенные органические фазы над сульфатом магния и фильтровали, и сушили фильтрат на ротационном испарителе с получением 80 г остатка, и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (С18, ацетонитрил/вода с градиентом 0–100%) с получением 4-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина в виде желтого твердого вещества (13,50 г, 66,44 ммоль, выход 51%). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 204,2$.

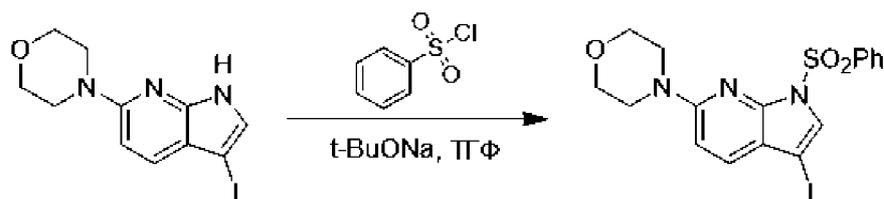
[132] Стадия 2: 4-(3-иод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



[133] 4-(1Н-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин (9,70 г, 47,74 ммоль) растворяли в диметилформамиде (50 мл), добавляли гидроксид калия (6,66 г, 118,72 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут. В реакционный раствор по каплям добавляли раствор элементарного иода (12,10 г, 47,68 ммоль) в диметилформамиде

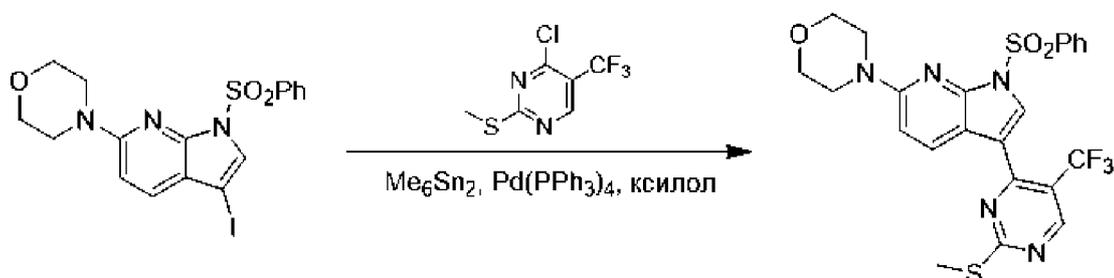
(50 мл) при 0 °С и проводили реакцию в течение 1 часа при 20 °С. В реакционный раствор добавляли воду (200 мл) для разбавления и экстрагировали этилацетатом (200 мл * 3). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и сушили фильтрат на ротационном испарителе с получением неочищенного продукта, 4-(3-иод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина в виде светло-коричневого маслянистого вещества (11,80 г). Неочищенный продукт напрямую использовали для реакции на следующей стадии, без очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 330,0$.

[134] Стадия 3: 4-(3-иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



[135] 4-(3-Иод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин (14,50 г, 44,06 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (145 мл), добавляли трет-бутоксид натрия (6,35 г, 66,08 ммоль) при 0 °С и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли бензолсульфонилхлорид (15,50 г, 87,76 ммоль) при 0 °С и проводили реакцию в реакционном растворе в течение 2 часов при 20 °С. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении для удаления растворителя на ротационном испарителе и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–25%) с получением 4-(3-иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолина (12,70 г, 27,06 ммоль, выход 61%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 470,0$.

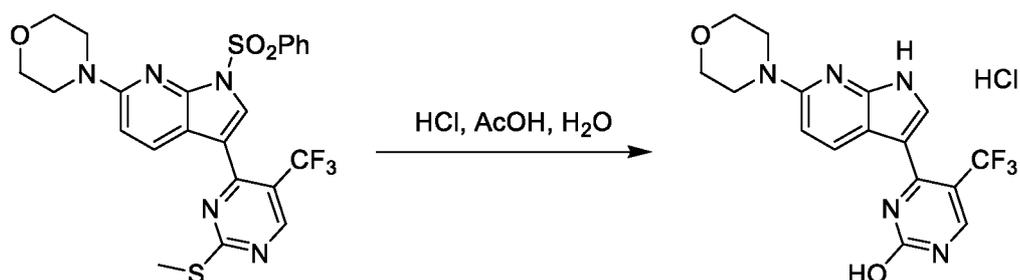
[136] Стадия 4: 4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин



[137] 4-(3-Иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин (5,50 г, 11,72 ммоль) и 4-хлор-2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин (3,48 г, 15,24 ммоль) растворяли в ксилоле (100 мл) и добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,35 г, 1,17 ммоль) и гексаметилдиолово (3 мл, 15,24 ммоль) в атмосфере азота; и проводили

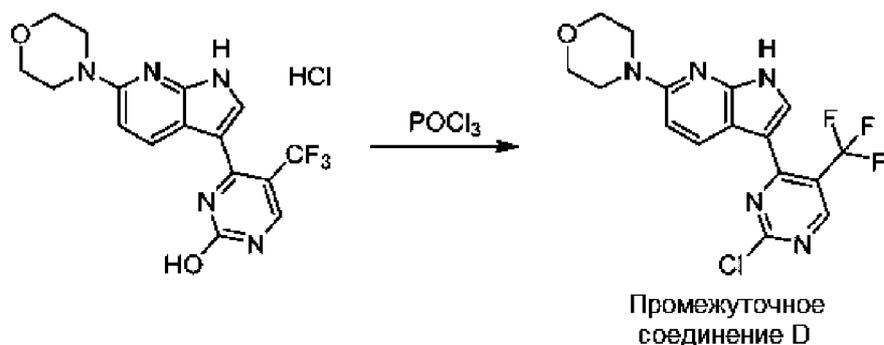
реакцию под защитным слоем азота в течение 2 часов при 100 °С, и затем проводили реакцию в течение 14 часов при 140 °С. Система представляла собой черную суспензию. Концентрировали систему при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–30%) с получением 4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолина (4,10 г, 6,12 ммоль, выход 52%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 536,1$.

[138] Стадия 5: гидрохлорид 4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола



[139] 4-(3-(2-(Метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин (8,00 г, 14,94 ммоль) растворяли в смеси ледяной уксусной кислоты (100 мл) и воды (50 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (50 мл) при комнатной температуре. Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Концентрировали реакционный раствор, добавляли полученный остаток в этилацетат (40 мл) и перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Отфильтровывали твердое вещество и сушили в вакууме с получением неочищенного гидрохлорида 4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола (6,80 г). Напрямую использовали полученное соединение для реакции на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 366,1$.

[140] Стадия 6: 4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин

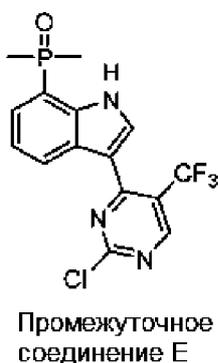


[141] Гидрохлорид 4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ола (2,20 г, 6,02 ммоль) растворяли в оксихлориде фосфора

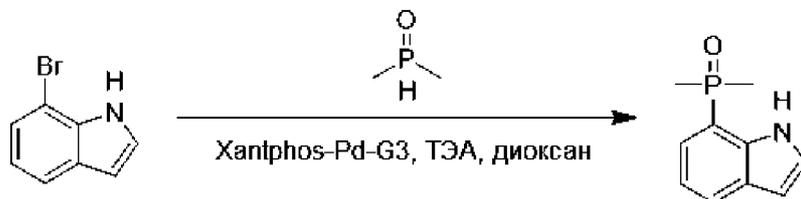
(40 мл) и перемешивали в течение 16 часов при 80 °С. Концентрировали реакционный раствор и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–90%) с получением 4-(3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (1,40 г, 2,92 ммоль, выход за две стадии 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 384,1$.

[142] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 9,00 (с, 1H), 8,58 - 8,42 (м, 1H), 7,84 (д, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,99 - 6,81 (м, 1H), 3,79 - 3,66 (м, 4H), 3,57 - 3,40 (м, 4H).

Получение промежуточного соединения Е: (3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

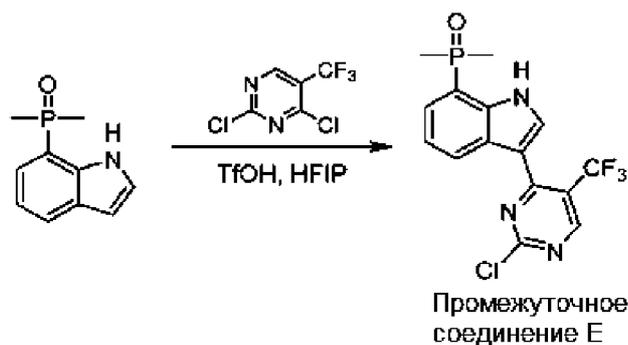


[143] Стадия 1: (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[144] 7-Бром-1H-индол (2,00 г, 10,20 ммоль) и диметилфосфиноксид (2,39 г, 30,60 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (50 мл); под защитным слоем азота добавляли триэтиламин (7 мл, 51,00 ммоль) и аддукт дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-дифенил]палладия (II) с метилмезилатом (20 мг, 0,02 ммоль) при 25 °С. Нагревали реакционную систему до 100 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, концентрировали фильтрат и очищали полученный остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–100%) с получением (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (220 мг, 1,08 ммоль, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 194,1$.

[145] Стадия 2: (3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[146] (1H-Индол-7-ил)диметилфосфиноксид (220 мг, 1,08 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (220 мкл, 1,63 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (10 мл), по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (106 мкл, 1,20 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакцию систему в течение 16 часов при 60 °С. Охлаждали до комнатной температуры, выливали реакцию систему в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл * 2). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния и фильтровали, концентрировали фильтрат и очищали остаток на препаративной силикагелевой пластине (петролейный эфир/тетрагидрофуран в объемном соотношении 1:2) с получением 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде желтого маслянистого вещества (200 мг, 0,38 ммоль, выход 34%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 374,0$.

Получение промежуточного соединения F: Следующее промежуточное соединение F (7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-карбонитрил) получали таким же способом, как описан в варианте реализации 4 патента WO2020093011A1.

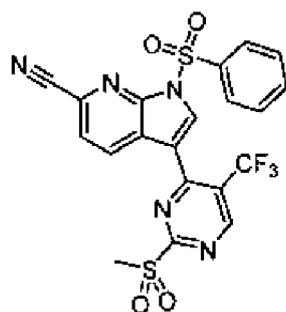


[147] Промежуточное соединение F представляло собой светло-желтое твердое вещество. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 401,2$;

[148] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 13,00 (шс, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,36 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 8,16 (д, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H)

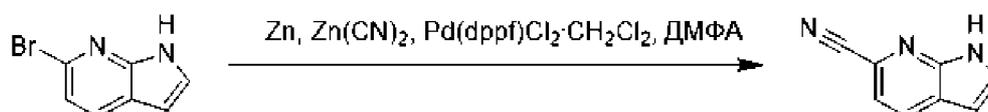
Получение примера промежуточного соединения G: 3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиримидин-6-

карбонитрил



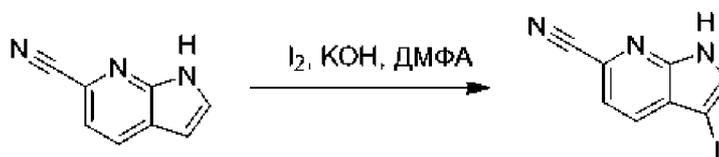
Промежуточное
соединение G

[149] Стадия 1: 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



[150] Смесь 6-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (4,00 г, 20,30 ммоль), порошкообразного цинка (133 мг, 2,03 ммоль), цианида цинка (1,67 г, 14,21 ммоль) и 1,1-смеси дихлорида бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия с дихлорметаном (829 мг, 1,02 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) 3 раза дегазировали и продували азотом и затем перемешивали смесь в течение 5 часов при 140 °С под защитным слоем азота. Разбавляли реакционную смесь этилацетатом (50 мл), последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл * 2), сушили над сульфатом натрия и фильтровали, и сушили фильтрат на ротационном испарителе. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 10–33%) с получением 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила (чистота 85%, 1,50 г, 8,91 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 144,2$.

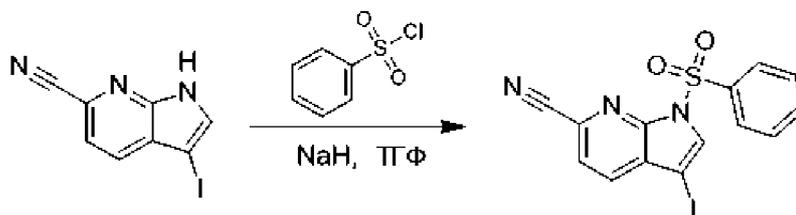
[151] Стадия 2: 3-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



[152] Раствор 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила (чистота 85%, 26,00 г, 154,44 ммоль) и гидроксида калия (22,93 г, 408,66 ммоль) в диметилформамиде (150 мл) охлаждали до 0 °С и затем по каплям добавляли раствор элементарного иода (41,49 г, 163,46 ммоль) в диметилформамиде (150 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 25 °С. Фильтровали реакционную смесь с отсосом, сушили фильтрат на ротационном испарителе и три раза промывали полученный неочищенный продукт

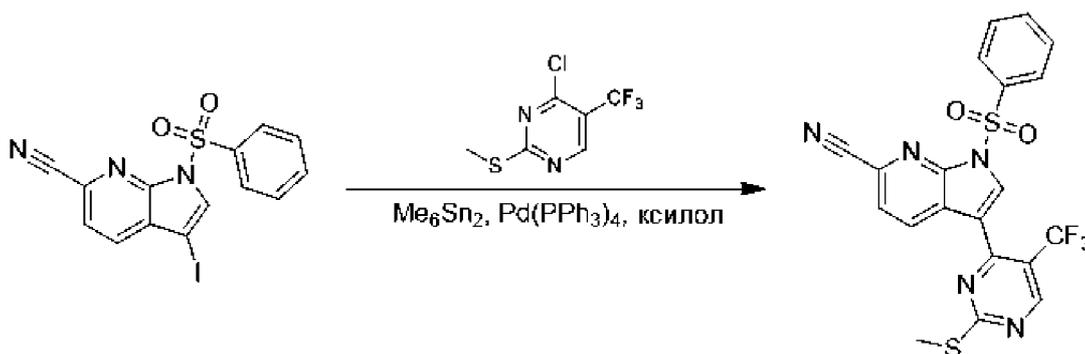
водой (100 мл * 3), и сушили в вакууме с получением неочищенного 3-иод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрила (53,00 г). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 270,0$.

[153] Стадия 3: 3-иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил



[154] После охлаждения раствора 3-иод-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрила (50,00 г, 148,68 ммоль) в тетрагидрофуране (2,50 л) до 0 °С добавляли гидрид натрия (чистота 60%, 10,71 г, 267,63 ммоль) под защитным слоем азота. Затем добавляли бензолсульфонилхлорид (28 мл, 223,01 ммоль). Перемешивали смесь в течение 3 часов при 25 °С и затем добавляли уксусную кислоту (20 мл) и воду (200 мл) при 0 °С, чтобы погасить реакцию. Удаляли из раствора тетрагидрофуран на ротационном испарителе и отфильтровывали выпавшее в осадок твердое вещество, и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с метил-трет-бутиловым эфиром (100 мл) и фильтровали с получением 3-иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (45,00 г, 110,04 ммоль, выход 63%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 410,0$.

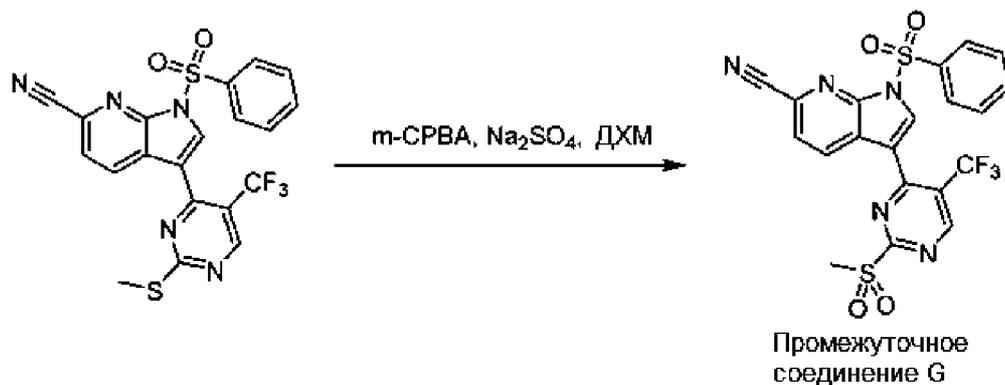
[155] Стадия 4: 3-(2-метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрил



[156] Под защитным слоем азота добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,27 г, 1,10 ммоль) к раствору 3-иод-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-карбонитрила (5,00 г, 11,00 ммоль), 4-хлор-2-метилтио-5-трифторметилпиримидина (3,27 г, 14,30 ммоль) и гексаметилдиолова (4,72 г, 14,30 ммоль) в ксилоле (100 мл). Перемешивали реакционную смесь под защитным слоем азота в течение 2 часов при 100 °С и затем нагревали до 140 °С и проводили реакцию в течение 16 часов. Реакционную смесь сушили на ротационном испарителе и очищали остаток колоночной

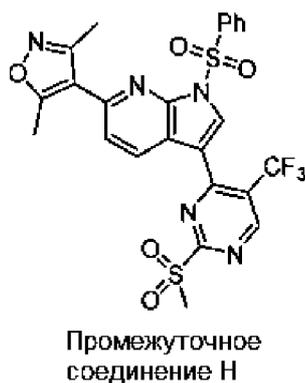
флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 5–10%) с получением 3-(2-метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (3,10 г, 6,52 ммоль, выход 59%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 476,2$.

[157] Стадия 5: 3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил



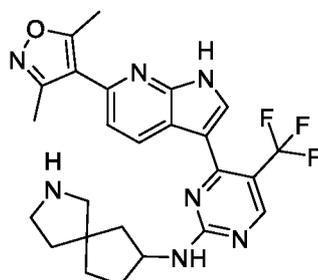
[158] 3-(2-Метилтио-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил (200 мг, 0,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл), добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (чистота 80%, 181 мг, 0,84 ммоль) и сульфат натрия (50 мг, 0,35 ммоль) и перемешивали полученную реакционную систему в течение 2 часов при 20 °С. В реакционный раствор добавляли насыщенный раствор сульфита натрия (1 мл) и насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединяли органические фазы и концентрировали с получением неочищенного 3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила (230 мг) в виде желтого маслянистого вещества, и напрямую использовали неочищенный продукт для реакции на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 508,0$.

Получение промежуточного соединения Н: 3,5-диметил-4-(3-(2-метилсульфонил)-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-бензолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоксазол

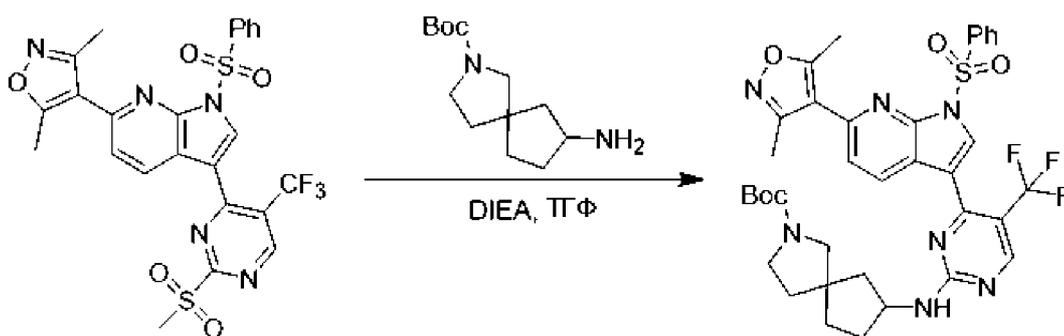


[159] Со ссылкой на вариант реализации **11** патента WO2019143719, промежуточное соединение Н получали таким же способом синтеза.

[160] **Вариант реализации 35.** N-(4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[4.4]нон-7-амин (соединение **35**)

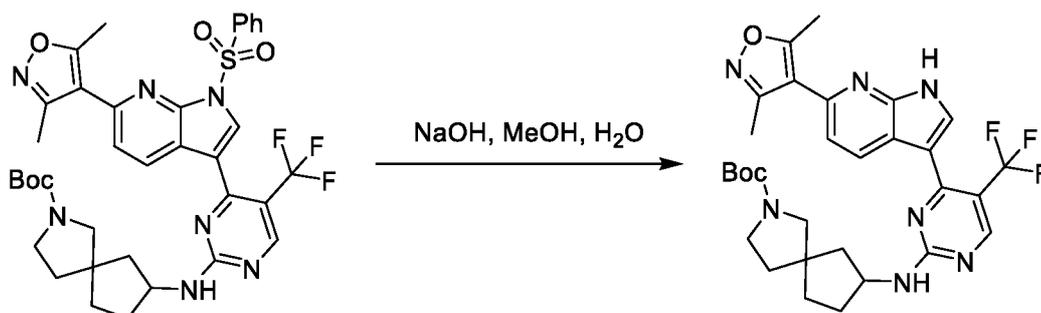


[161] Стадия 1: трет-бутил-7-((4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат



[162] Трет-бутил-7-амино-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат (30 мг, 0,125 ммоль) и диизопропилэтиламин (103 мкл, 0,62 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мкл) и добавляли 3,5-диметил-4-(3-(2-метилсульфонил-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-бензолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоксазол (87 мг, 0,15 ммоль). Проводили реакцию при перемешивании в течение 12 часов при 25 °С. Добавляли воду (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл * 3). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного трет-бутил-7-((4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (100 мг) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 738,3$.

[163] Стадия 2: 7-((4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат



[164] Трет-бутил-7-((4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат (чистота 90%, 100 мг, 0,12 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл), добавляли водный раствор гидроксида натрия (4 М, 153 мкл, 0,61 ммоль) и проводили реакцию при перемешивании в течение 1 часа при 25 °С. После добавления воды (2 мл) для разбавления экстрагировали смесь этилацетатом (2 мл * 3). Объединяли органические фазы и сушили над сульфатом магния, и после фильтрования концентрировали фильтрат с получением неочищенного 7-((4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилата (100 мг) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 612,3$.

[165] Стадия 3: N-(4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[4.4]нон-7-амин



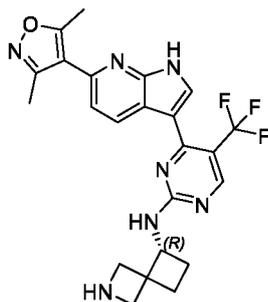
[166] 7-((4-(6-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилат (100 мг, 0,17 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли раствор хлороводорода в диоксане (4 М, 1 мл, 4,00 ммоль) при 0 °С и проводили реакцию при перемешивании в течение 1 часа при 25 °С. Концентрировали смесь и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[4.4]нон-7-амина (формиат, 12,11 мг, 21 мкмоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 498,3$.

[167] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,85 (м, 1H), 8,56 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,36 (м, 2 H), 3,28-3,15 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 2,31 (м, 2H),

2,13-1,92 (м, 3H), 1,90-1,71 (м, 3H).

[168] Использовали такой же способ синтеза, как для соединения **35**, и использовали 3,5-диметил-4-(3-(2-метилсульфонил-5-трифторметилпиримидин-4-ил)-1-бензолсульфонил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоксазол для реакции с соответствующим амином для синтеза следующего соединения:

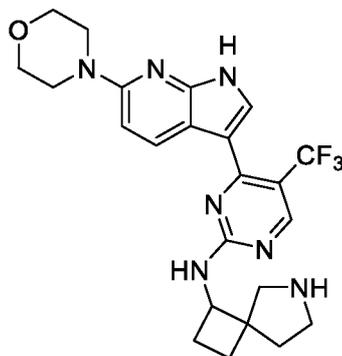
[169] **Вариант реализации 36.** (R)-N-(4-(6-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин (соединение **36**)



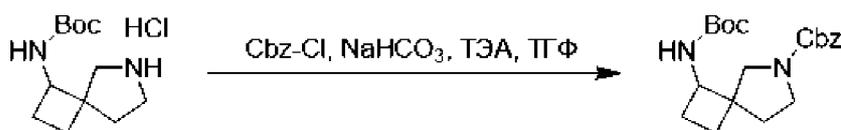
[170] Соединение **36** (2,02 мг, желтое твердое вещество). ЖХ-МС (ИЭР): $[M+H]^+ = 470,2$;

[171] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 9,20-8,50 (м, 2H), 8,09 (м, 1H), 7,57-7,28 (м, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,12-3,66 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,35 (м, 1H), 2,21 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 1H).

[172] **Вариант реализации 37.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-1-амин (соединение **37**)



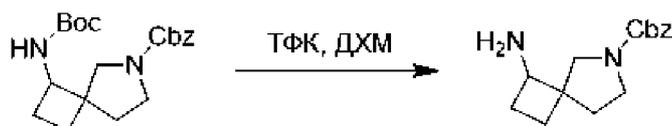
[173] Стадия 1: бензил-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



[174] Гидрохлорид трет-бутил-(6-азаспиро[3.4]октан-1-ил)карбамата (100 мг, 0,44 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (500 мкл); и добавляли бикарбонат натрия (111 мг, 1,32 ммоль), бензилхлорформиат (500 мкл) и триэтиламин (92 мкл, 0,66 ммоль) при 25 °С,

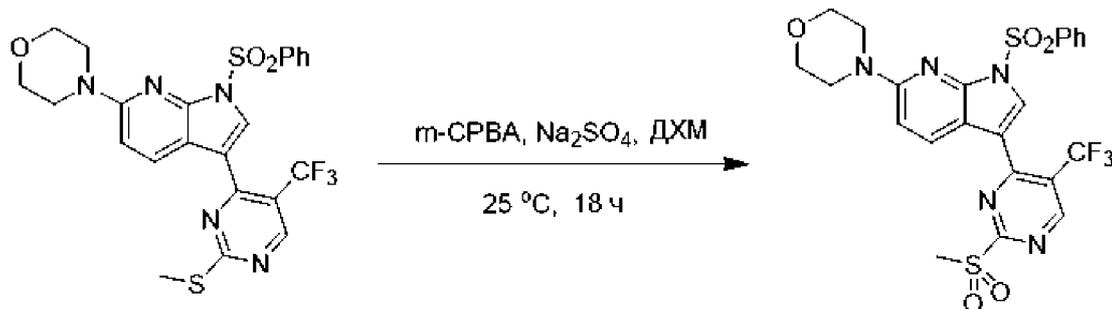
проводили реакцию в течение 4 часов при 25 °С, и система представляла собой желтую суспензию. Разбавляли реакционную смесь водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл * 4). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния и фильтровали, и сушили фильтрат на ротационном испарителе с получением неочищенного продукта, бензил-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (134 мг). Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M-56+H]^+ = 305,1$.

[175] Стадия 2: бензил-1-амино-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



[176] Бензил-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (134 мг, 0,37 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (276 мкл, 3,72 ммоль) при 0 °С, проводили реакцию при перемешивании в течение 2 часов при 25 °С, и система представляла собой желтую суспензию. Концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного продукта, бензил-1-амино-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (185 мг), и напрямую использовали неочищенный продукт на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 261,1$.

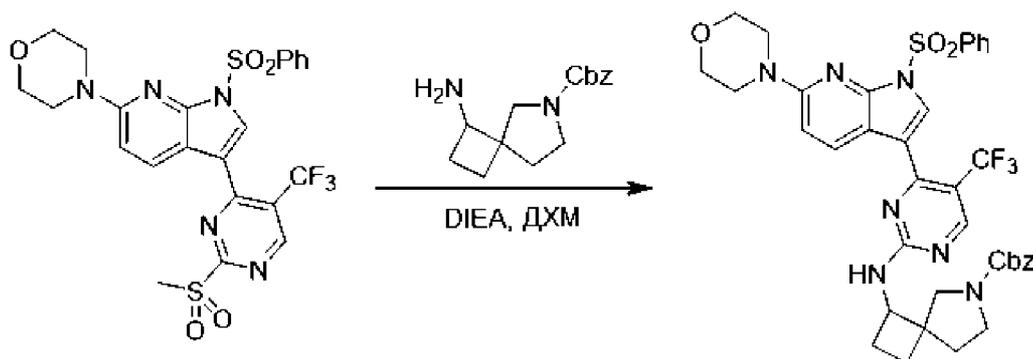
[177] Стадия 3: 4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин



[178] Суспензию 4-(3-(2-(метилтио)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (чистота 80%, 3,50 г, 5,23 ммоль) и сульфата натрия (725 мг, 5,75 ммоль) в дихлорметане (59 мл) охлаждали до 0 °С и несколькими частями добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (чистота 85%, 2,34 г, 11,50 ммоль). По завершении добавления проводили реакцию в течение 40 минут при 25 °С. Система представляла собой желтую суспензию, фильтровали смесь и напрямую использовали фильтрат для реакции на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 568,1$.

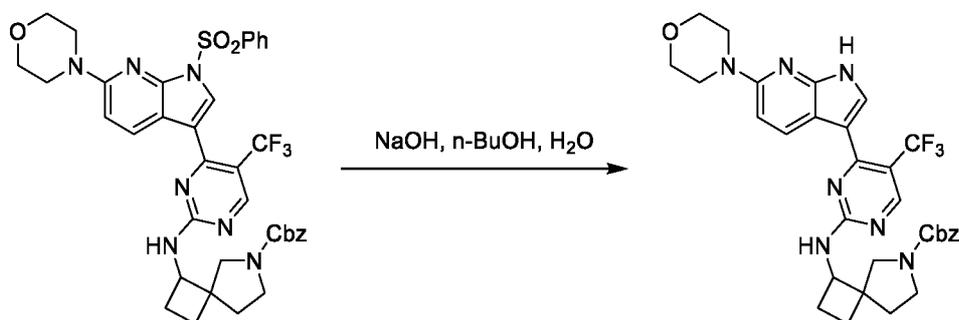
[179] Стадия 4: бензил-1-((4-(6-морфолинил-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-

b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



[180] После охлаждения раствора 4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолина (180 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (2 мл) до 0 °С добавляли диизопропилэтиламин (1048 мкл, 6,34 ммоль) и затем по каплям добавляли раствор бензил-1-амино-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (чистота 50%, 185 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (700 мкл); и по завершении добавления проводили реакцию в течение 18 часов при 25 °С. Система представляла собой желтую суспензию, и полученную смесь концентрировали досуха и очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–26%) с получением бензил-1-((4-(6-морфолинил-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата в виде белого твердого вещества (132 мг, 0,18 ммоль, выход 56%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 748,3$.

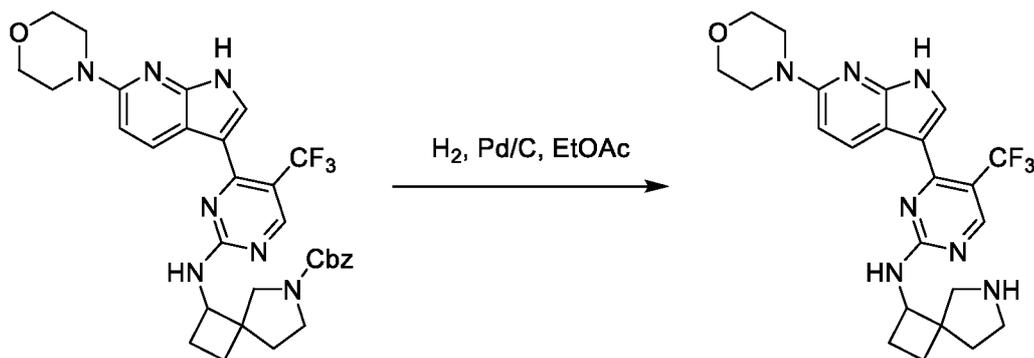
[181] Стадия 5: бензил-1-((4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат



[182] Водный раствор гидроксида натрия (4 М, 221 мкл, 0,88 ммоль) добавляли к раствору бензил-1-((4-(6-морфолинил-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (132 мг, 0,18 ммоль) в н-бутаноле (1200 мкл) и проводили реакцию в течение 18 часов при 25 °С. Система представляла собой желтую суспензию. Разбавляли реакционный раствор

водой (2 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2 мл * 3). Объединяли органические фазы, затем сушили над сульфатом магния и фильтровали, и сушили фильтрат на ротационном испарителе с получением неочищенного продукта, бензил-1-((4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилата (85 мг). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 608,3$.

[183] Стадия 6: N-(4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-1-амин

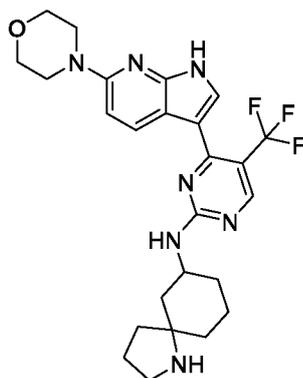


[184] Под защитным слоем азота растворяли бензил-1-((4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-6-азаспиро[3.4]октан-6-карбоксилат (98 мг, 0,16 ммоль) в этилацетате (2 мл) и добавляли сухой Pd/C (10%, 50 мг); наполняли водородом из баллона и перемешивали в атмосфере водорода в течение 18 часов при 24 °С. Фильтровали реакционный раствор, концентрировали фильтрат и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-6-азаспиро[3.4]октан-1-амина в виде белого твердого вещества (0,89 мг, 2,00 мкмоль, выход за две стадии 1,17%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 474,2$;

[185] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,69-8,43 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 6,95-6,69 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 4H), 3,62-3,48 (м, 4H), 2,33-2,15 (м, 3H), 2,04 (м, 5H), 1,62 (м, 2H).

[186] Использовали такой же способ синтеза, как для соединения **37**, и использовали 4-(3-(2-метилсульфонил-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)морфолин для реакции с аминосоединением, которое доступно в продаже или может быть синтезировано простым способом, с получением после удаления защитных групп (бензилхлорформиата или трет-бутоксикарбонила) следующих соединений:

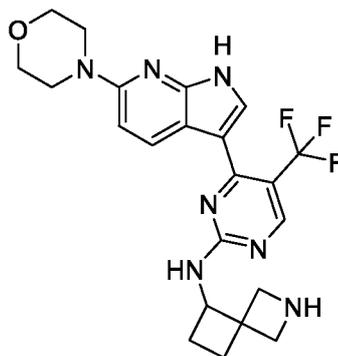
[187] **Вариант реализации 38.** N-(4-(6-морфолинил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-азаспиро[4.5]декан-7-амин (соединение **38**)



[188] Соединение **38** (4,16 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 502,2$;

[189] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ м.д. 8,62-8,47 (м, 2H), 7,75 (шс, 1H), 6,80 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 5H), 3,55 (шд, $J = 4,0$ Гц, 4H), 3,21 (шт, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,03-1,92 (м, 4H), 1,86 (шт, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,70 (шд, $J = 15,2$ Гц, 4H).

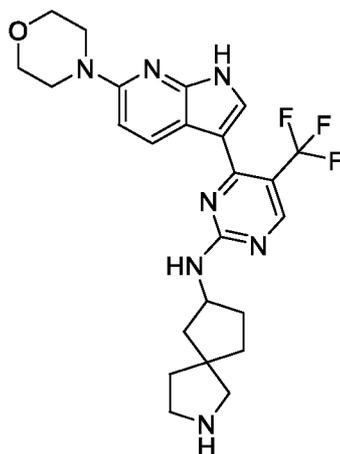
[190] **Вариант реализации 39.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин (соединение **39**)



[191] Соединение **39** (10,74 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 460,2$;

[192] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,80-8,37 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 4,24 (м, 1H), 3,95 (м, 2H), 3,88-3,80 (м, 6H), 3,61- 3,50 (м, 4H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,10-1,93 (м, 2H).

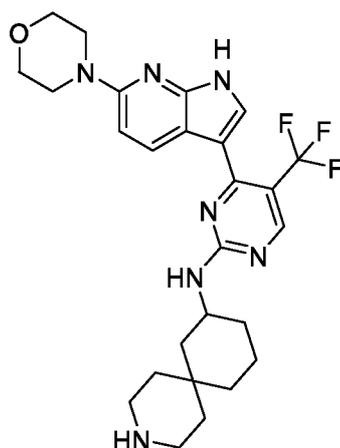
[193] **Вариант реализации 40.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[4.4]нон-7-амин (соединение **40**)



[194] Соединение **40** (5,05 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 488,3$;

[195] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ м.д. 8,62-8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 5H), 3,55 (м, 4H), 3,16 (м, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,90 (м, 3H), 1,80-1,69 (м, 3H)

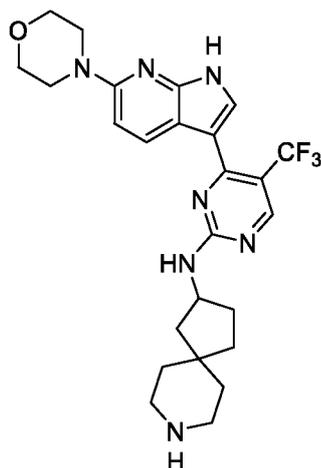
[196] **Вариант реализации 41.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3-азаспиро[5.5]ундекан-8-амин, формиат (соединение **41**)



[197] Соединение **41** (2,22 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 460,2$;

[198] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,61-8,44 (м, 3 H), 7,72 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 4,32-4,03 (м, 1H), 3,91-3,81 (м, 4H), 3,55 (м, 4H), 3,26-2,77 (м, 4 H), 2,17 (м, 2H), 1,85-1,52 (м, 6H), 1,45-1,10 (м, 4H).

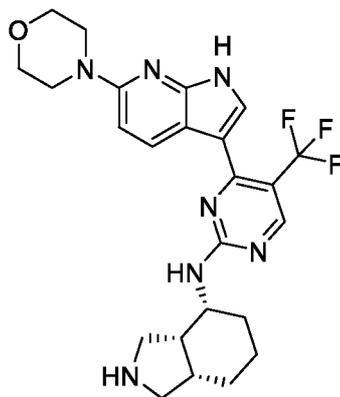
[199] **Вариант реализации 42.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-8-азаспиро[4.5]декан-2-амин (соединение **42**)



[200] Соединение **42** (6,76 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 502,3$;

[201] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 9,03-8,74 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,02 (м, 1H), 7,05 (м, 1H), 4,76-4,38 (м, 1H), 3,96-3,83 (м, 4H), 3,78-3,63 (м, 4H), 3,29-3,12 (м, 4H), 2,38-2,19 (м, 2H), 1,96-1,62 (м, 8H).

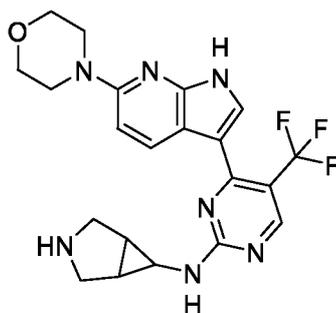
[202] **Вариант реализации 45.** (3aR,4R,7aS)-N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)октагидро-1H-изоиндол-4-амин (соединение **45**)



[203] Соединение **45** (5,20 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 488,2$;

[204] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,51 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,54 (шс, 4H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,19 (м, 2H), 2,45 (шс, 1H), 1,99-1,82 (м, 5H), 1,80-1,78 (м, 1H), 1,78-1,41 (м, 2H), 1,35-1,17 (м, 1H).

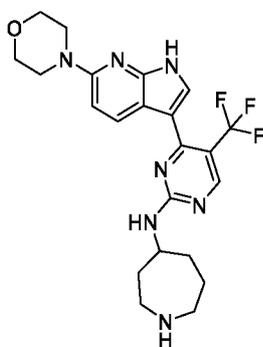
[205] **Вариант реализации 46.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]-н-гексан -6-амин (соединение **46**)



[206] Соединение **46** (20,45 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 446,2$;

[207] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,71-8,45 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,90-3,78 (м, 4H), 3,61-3,41 (м, 6H), 2,02 (шс, 2H), 1,94 (с, 2H).

[208] **Вариант реализации 47.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)азепан-4-амин, формиат (соединение **47**)

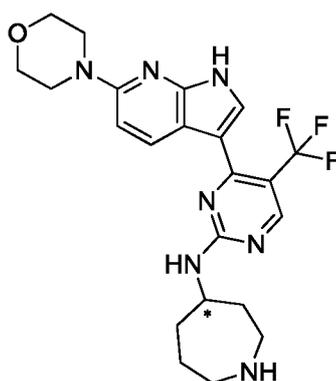


[209] Соединение **47** (51 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$;

[210] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,73-8,35 (м, 3H) 7,75 (с, 1H) 6,79 (м, 1H) 4,29 (шс, 1H) 3,93-3,80 (м, 4H) 3,61-3,50 (м, 4H) 3,46-3,34 (м, 2H) 3,29-3,19 (м, 2H) 2,33 (шс, 2H) 2,16-1,76 (м, 4H).

[211] Соединение **47** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/изопропанол; выдерживание фазы В при 65%; скорость потока: 60 мл/мин) с получением оптически чистого требуемого соединения **48** и оптически чистого требуемого соединения **49**.

[212] **Вариант реализации 48.** Хиральное мономерное соединение (соединение **48**) с коротким временем пика после разделения соединения **47** методом СЖХ

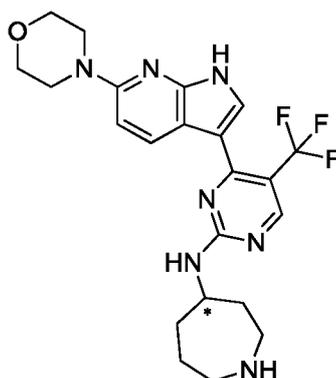


[213] (Атом углерода, помеченный «*», представляет собой хиральный атом углерода, который находится в S-конфигурации или в R-конфигурации)

[214] Соединение **48** (9,70 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$; анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол, градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 2,187$ мин; э.и. = 98,98%.

[215] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,45-8,35 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 6,65 (шд, $J = 8,40$ Гц, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,74-3,71 (м, 4H), 3,44-3,41 (м, 4H), 2,90-2,83 (м, 4H), 2,20-2,00 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 4H).

[216] **Вариант реализации 49.** Хиральное мономерное соединение (соединение **49**) с длинным временем пика после разделения соединения **47** методом СЖХ

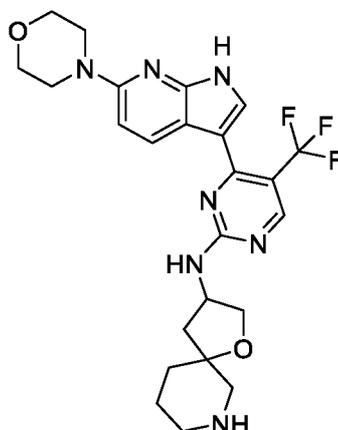


[217] Соединение **49** (11,70 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$; анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол, градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 2,877$ мин, э.и. = 98,06%.

[218] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,45-8,35 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 6,65 (шд, $J = 8,4$

Гц, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,74-3,71 (м, 4H), 3,44-3,41 (м, 4H), 2,90-2,83 (м, 4H), 2,20-2,00 (м, 2H), 1,76-1,66 (м, 4H).

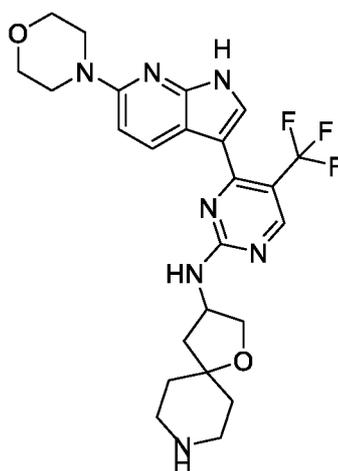
[219] **Вариант реализации 50.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-окса-7-азаспиро[4.5]декан-3-амин (соединение **50**)



[220] Соединение **50** (36,73 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 504,2$;

[221] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,88 (шс, 1H), 8,74-8,35 (м, 2 H), 8,09 (шд, $J = 6,7$ Гц, 1H), 7,71-7,47 (м, 1H), 6,93-6,64 (м, 1H), 4,75-4,41 (м, 1H), 3,98-4,11 (м, 1H), 3,82-3,65 (м, 4H), 3,48 (м, 2H), 2,81-2,54 (м, 4H), 2,39-2,27 (м, 1H), 1,89 (с, 4H), 1,79-1,51 (м, 4H), 1,38 (шс, 1H).

[222] **Вариант реализации 51.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-окса-8-азаспиро[4.5]декан-3-амин (соединение **51**)

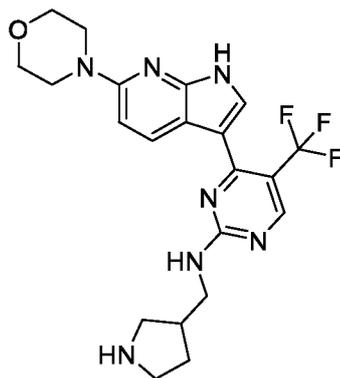


[223] Соединение **51** (60,55 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 504,2$;

[224] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,88 (шс, 1H), 8,68-8,45 (м, 2H), 8,41 (м, 1H), 7,61 (м, 1H), 6,78 (м, 1H), 4,75-4,41 (м, 1H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,75 (м, 5H), 3,48 (м, 4H), 2,81-2,45 (м, 4H), 2,27-2,39 (м, 1H), 1,89 (м, 1H), 1,66-1,55 (м, 4H).

[225] **Вариант реализации 52.** 4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-

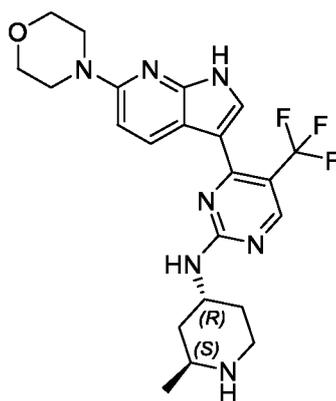
(пирролидин-3-илметил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин, формиат (соединение 52)



[226] Соединение 52 (2,77 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 448,2$;

[227] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,85-8,24 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 6,80 (м, 1H), 3,96-3,82 (м, 3H), 3,98-3,76 (м, 1H), 3,72-3,49 (м, 6H), 3,42 (м, 2H), 3,29 (шс, 1H), 3,08 (шс, 1H), 2,81 (шс, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,86 (м, 1H).

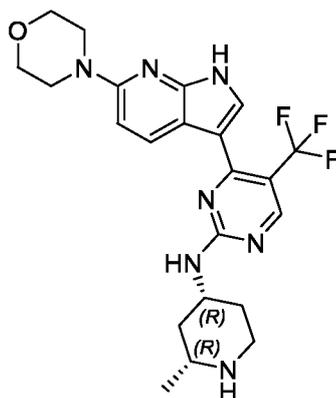
[228] **Вариант реализации 53.** N-((2S,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин, формиат (соединение 53)



[229] Соединение 53 (110,74 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$;

[230] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,55 (м, 3H), 7,73 (шс, 1H), 6,78 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,62 (м, 1H), 3,54 (м, 4H), 3,34 (м, 2H), 2,24 (м, 2H), 2,07 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,37 (м, 3H).

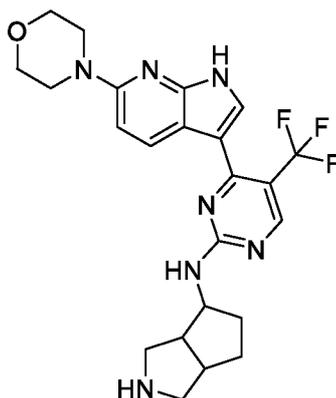
[231] **Вариант реализации 54.** N-((2R,4R)-2-метилпиперидин-4-ил)-4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение 54)



[232] Соединение **54** (29,62 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$

[233] 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,87 (м, 1H), 8,71-8,40 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,62 (м, 1H), 6,78 (м, 1H) 3,94 (м, 1H), 3,75 (шс, 4H), 3,47 (шс, 4H), 3,03 (м, 1H), 2,76-2,54 (м, 3H), 1,88 (м, 2H), 1,48-1,29 (м, 1H), 1,21-0,97 (м, 4H).

[234] **Вариант реализации 55.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-4-амин, формиат (соединение **55**)

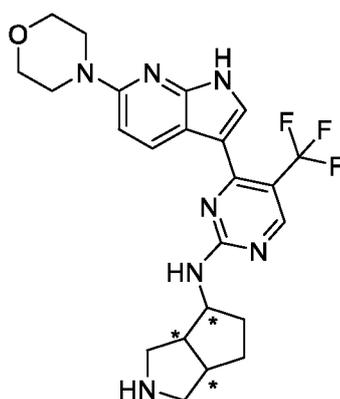


[235] Соединение **55** (16 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 474,2$

[236] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,60-8,54 (м, 3H), 7,73 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,86 (м, 4H), 3,55 (м, 6H), 3,13-2,83 (м, 4H), 2,11 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,68 (м, 1H).

[237] Соединение **55** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этилацетат; выдерживание фазы В при 50%; скорость потока: 60 мл/мин), и дополнительно очищали полученные два компонента методом препаративной ВЭЖХ, соответственно, с получением требуемого соединения **56** и требуемого соединения **57**.

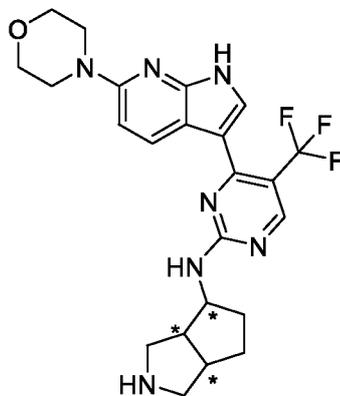
[238] **Вариант реализации 56.** Хиральный мономер (соединение **56**) с коротким временем пика после хирального разделения соединения **55**



[239] Соединение **56** (1,91 мг, желтое твердое вещество, формиат). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 474,2$; анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 2,343 мин, э.и. = 100%.

[240] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,70-8,50 (м, 3H), 7,72 (м, 1H), 6,79 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,86 (м, 4H), 3,55 (м, 6H), 3,10-2,80 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,68 (м, 1H).

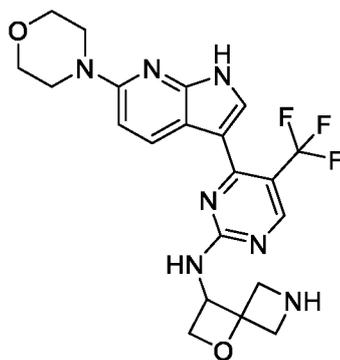
[241] **Вариант реализации 57.** Хиральный мономер (соединение **57**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения **55**



[242] Соединение **57** (1,01 мг, желтое твердое вещество, формиат). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 474,2$; анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 2,847 мин, э.и. = 96,88%.

[243] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,70-8,50 (м, 3H), 7,72 (с, 1H), 6,79 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,86 (м, 4H), 3,55 (м, 6H), 3,10-2,80 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 1,91 (м, 2H), 1,68 (м, 1H).

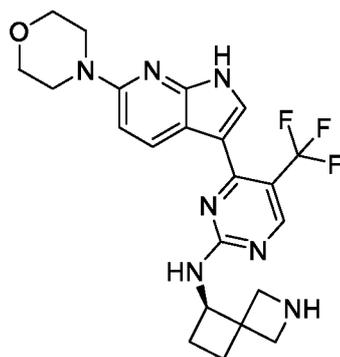
[244] **Вариант реализации 58.** N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-3-амин (соединение **58**)



[245] Соединение **58** (25,64 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$;

[246] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,87-8,38 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,36-5,11 (м, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,55 (с, 1H), 4,17 (с, 1H), 4,01 (м, 1H), 3,90-3,79 (м, 5H), 3,75 (с, 1H), 3,61-3,50 (м, 4H).

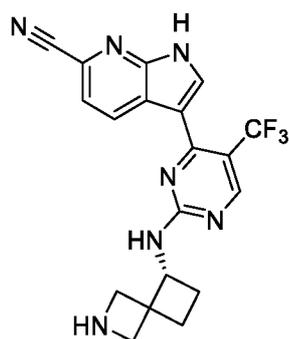
[247] **Вариант реализации 59.** (R)-N-(4-(6-морфолинил-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин (соединение **59**)



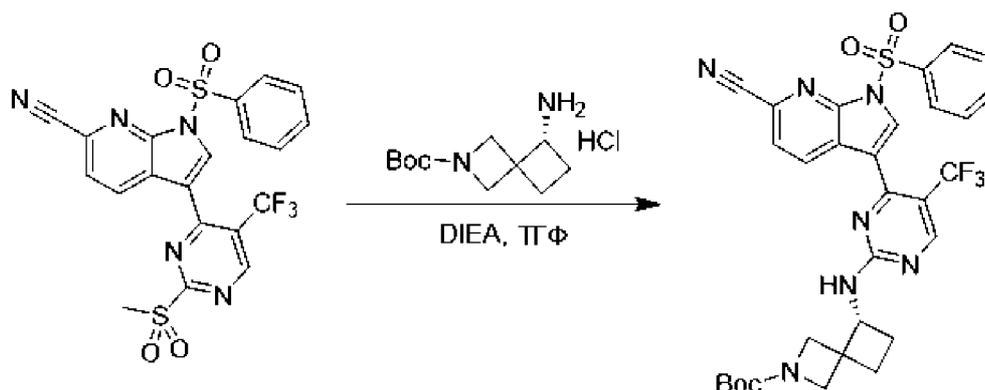
[248] Соединение **59** (10,74 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 460,2$;

[249] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,71-8,67 (м, 2H), 7,75 (м, 1H), 6,80 (шс, 1H), 4,24 (м, 1H), 4,10-3,78 (м, 8H), 3,61-3,50 (м, 4H), 2,30 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,10-1,93 (м, 1H).

[250] **Вариант реализации 61.** (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиримидин-6-карбонитрил (соединение **61**)

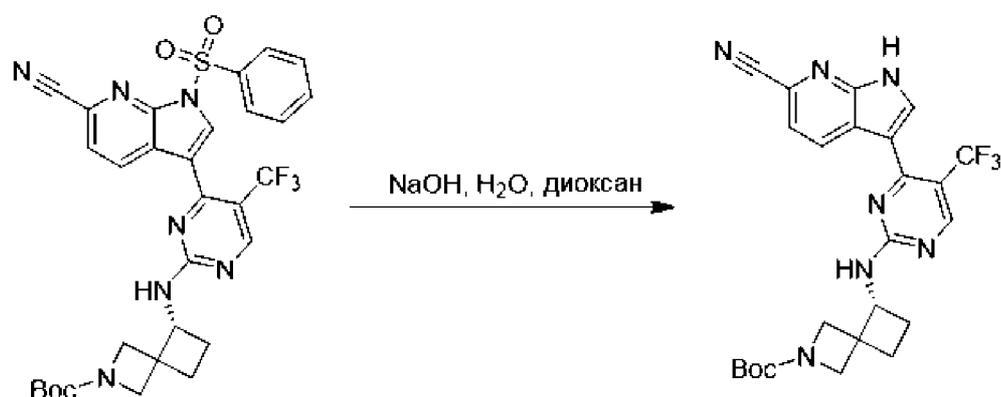


[251] Стадия 1: трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[252] 3-(2-(Метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил (230 мг, 0,32 ммоль) и гидрохлорид трет-бутил-(R)-5-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (79 мг, 0,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), добавляли диизопропилэтиламин (524 мкл, 3,17 ммоль) при 20 °С и перемешивали полученную реакционную систему в течение 1 часа при 20 °С; концентрировали смесь, очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0–30% этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (140 мг, 0,22 ммоль, выход 69%). ЖХМС (ИЭР): $[M-56+H]^+ = 584,1$;

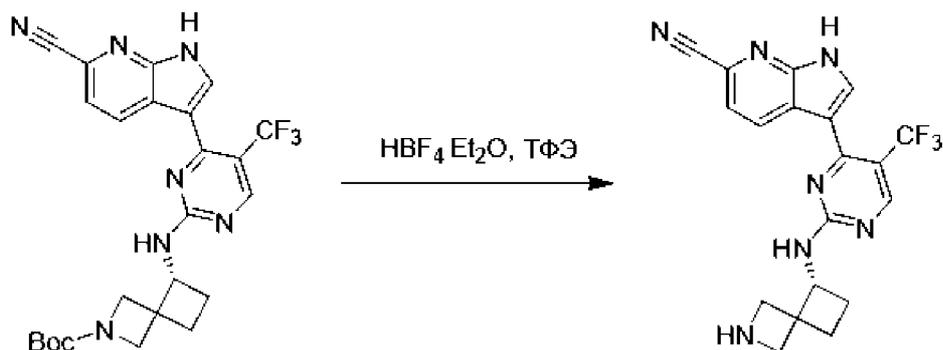
[253] Стадия 2: трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[254] Трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (120 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл), добавляли водный раствор гидроксида натрия (4 М, 375 мкл, 1,50 ммоль) и проводили реакцию в полученной

реакционной системе в течение 2 часов при 20 °С. Добавляли воду (2 мл), экстрагировали этилацетатом (3 мл * 3) и сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта, трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (122 мг). ЖХМС (ИЭР): $[M-100+H]^+ = 400,1$.

[255] Стадия 3: (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил

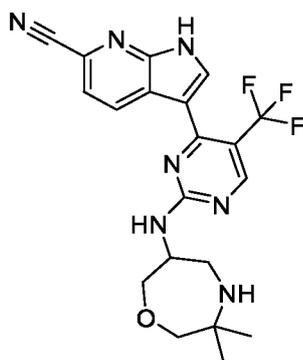


[256] Трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (122 мг, 0,17 ммоль) растворяли в трифторэтанол (2 мл), добавляли аддукт тетрафторборной кислоты и диэтилового эфира (содержание 50%, 111 мг, 0,34 ммоль) при 0 °С и перемешивали полученную реакционную систему в течение 1 часа при 20 °С. Концентрировали смесь, очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (20,64 мг, 47 мкмоль, выход 27%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 399,9$;

[257] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 9,07 (м, 1H), 8,73 (м, 1H), 8,27 (м, 1H), 7,68 (шд, J = 8,28 Гц, 1H), 4,64-4,48 (м, 2H), 4,24 (м, 1H), 4,00 (шс, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 2H), 2,06-1,98 (м, 1H).

[258] Использовали такой же способ, как для синтеза соединения **61**, и использовали промежуточное соединение **7**, (3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил), для взаимодействия с соответствующим амином для синтеза следующего соединения:

[259] **Вариант реализации 62.** 3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил (соединение **62**)

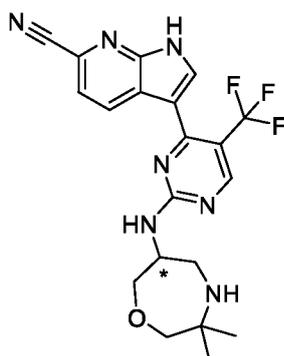


[260] Соединение **62** (6,64 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 432,1$;

[261] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,73 (м, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,21 (шс, 1H), 7,68 (шс, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 1,14 (м, 6H)

[262] Соединение **62** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода; фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 70%; скорость потока: 70 мл/мин) с получением соединения **63** и соединения **64**.

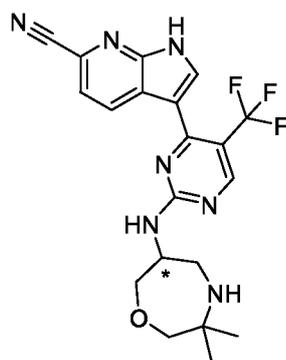
[263] **Вариант реализации 63.** Хиральный мономер (соединение **63**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения **62**



[264] Соединение **63** (7,24 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 432,1$; анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, и выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 3,934 мин, э.и. = 100%

[265] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,73 (м, 1H), 8,60 (шс, 1H), 8,21 (шс, 1H), 7,68 (шс, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 1,14 (м, 6H)

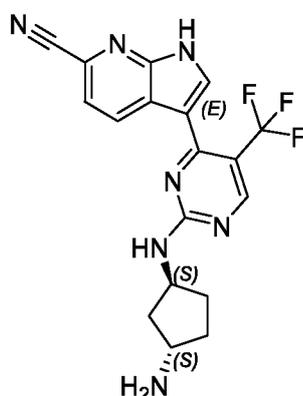
[266] **Вариант реализации 64.** Хиральный мономер (соединение **64**) с длинным временем пика после СЖХ разделения соединения **62**



[267] Соединение **64** (7,10 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 432,2$; анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 мм * 4,6 мм), 3 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, и выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 4,355$ мин, э.и. = 99,33%.

[268] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (м, 1H), 8,59 (шс, 1H), 8,21 (шс, 1H), 7,67 (шс, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 1,14 (м, 6H).

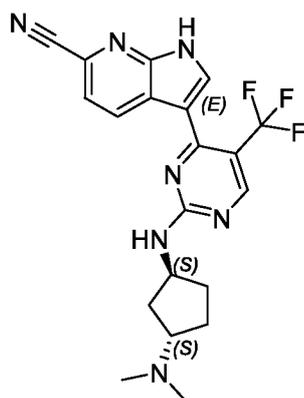
[269] **Вариант реализации 65.** 3-(2-(((1S,3S)-3-аминоциклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил (соединение **65**)



[270] Соединение **65** (12,10 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 388,1$;

[271] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,78 (м, 1H), 8,59 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 7,67 (шс, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 2,31 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,72 (м, 1H).

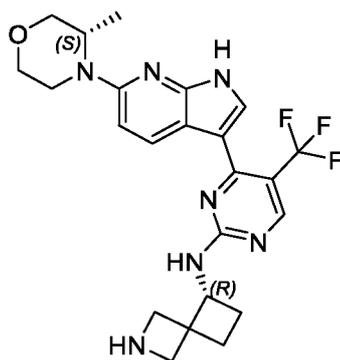
[272] **Вариант реализации 66.** 3-(2-(((1S,3S)-3-(диметиламино)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-карбонитрил (соединение **66**)



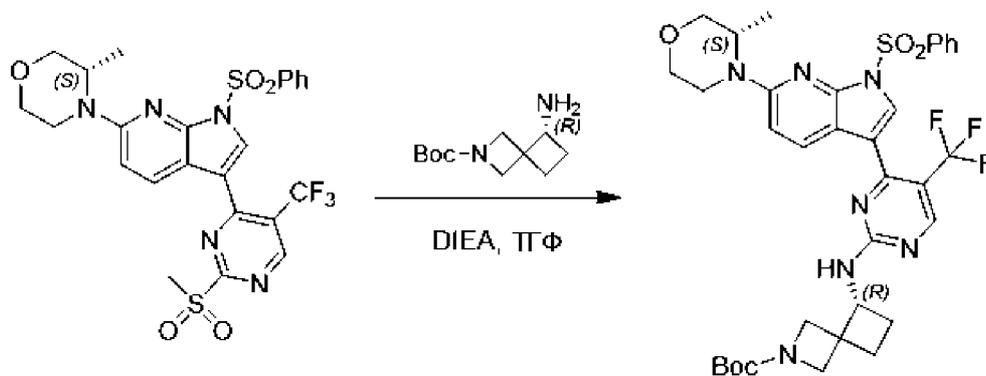
[273] Соединение **66** (8,64 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 416,1$;

[274] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,98-8,97 (м, 1H), 8,56 (шс, 1H), 8,20 (шс, 1H), 7,67 (шс, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,32 (м, 1H), 2,61-2,56 (м, 6H), 2,31-2,29 (м, 2H), 2,01 (м, 2H) 1,77-1,74 (м, 2H).

[275] **Вариант реализации 67.** (R)-N-(4-(6-((S)-3-метилморфолин)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин (соединение **67**)



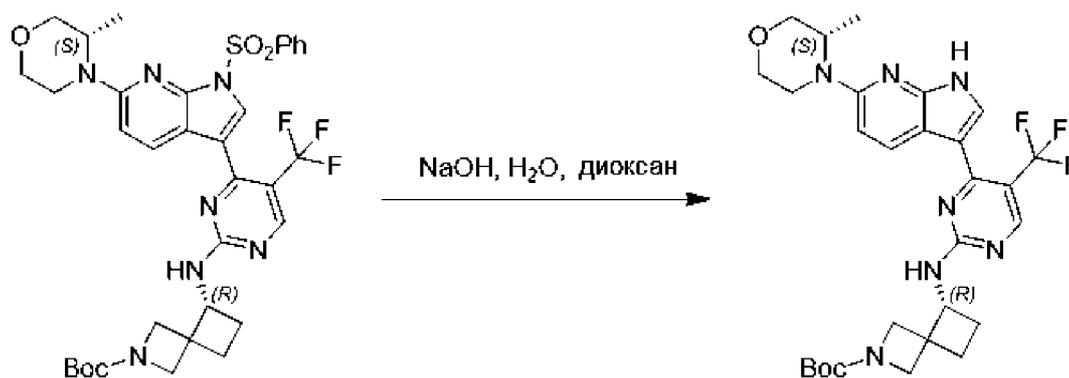
[276] Стадия 1: трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[277] (S)-3-Метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин (2,3 г, 1,58 ммоль) и диизопропилэтиламин (5 мл, 31,64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл),

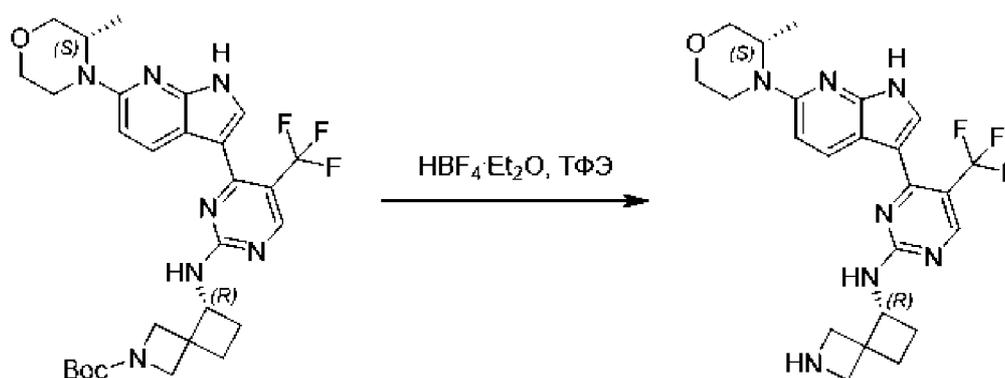
добавляли трет-бутил-(R)-5-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (390 мг, 1,58 ммоль) и перемешивали полученную реакционную систему в течение 12 часов при 25 °С. Концентрировали реакционную систему на ротационном испарителе для удаления тетрагидрофурана, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–30%) с получением трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде твердого вещества янтарного цвета (340 мг, 0,48 ммоль, выход 30%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 714,2$.

[278] Стадия 2: трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[279] Добавляли водный раствор гидроксида натрия (4 М, 953 мкл, 3,81 ммоль) к раствору трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (340 мг, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (14 мл). Перемешивали полученную реакционную систему в течение 0,5 часа при 100 °С. В реакционную систему добавляли воду (5 мл), чтобы разбавить смесь, и экстрагировали этилацетатом (10 мл * 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат с получением неочищенного трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (310 мг). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 574,3$.

[280] Стадия 3: (R)-N-(4-(6-((S)-3-метилморфолин)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амин

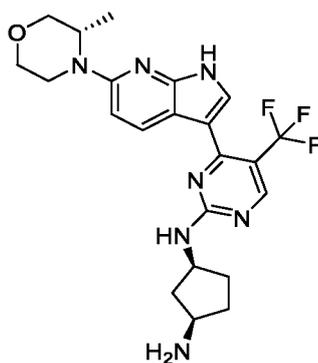


[281] Трет-бутил-(R)-5-((4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (310 мг, 0,54 ммоль) растворяли в трифторэтанол (6 мл), добавляли аддукт тетрафторборной кислоты с диэтиловым эфиром (содержание 50%, 2,63 г, 0,81 ммоль) при 0 °С и перемешивали реакцию в течение 1 часа при 25 °С. В реакцию добавляли воду (10 мл) для разбавления и лиофилизации и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (R)-N-(4-(6-((S)-3-метилморфолин)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-2-азаспиро[3.3]гептан-5-амина в виде желтого твердого вещества (34 мг, 0,072 ммоль, выход 13%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 474,2$;

[282] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,77-8,36 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 6,74 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,21-3,85 (м, 4H), 3,82 (д, J = 1,8 Гц, 2H), 3,72-3,36 (м, 3H), 3,26 (дт, J = 3,6, 12,6 Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,08-1,88 (м, 2H), 1,24 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

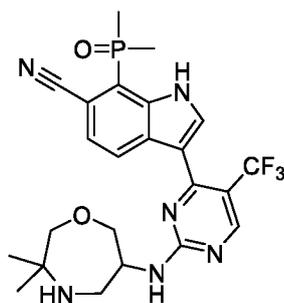
[283] Использовали такой же способ синтеза, как для соединения **67**, и использовали (S)-3-метил-4-(3-(2-(метилсульфонил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин в качестве исходного материала для взаимодействия с соответствующим амином для синтеза следующих соединений:

[284] **Вариант реализации 68.** (1S,3R)-N1-(4-(6-((S)-3-метилморфолинил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)циклопентан-1,3-диамин, формиат (соединение **68**)

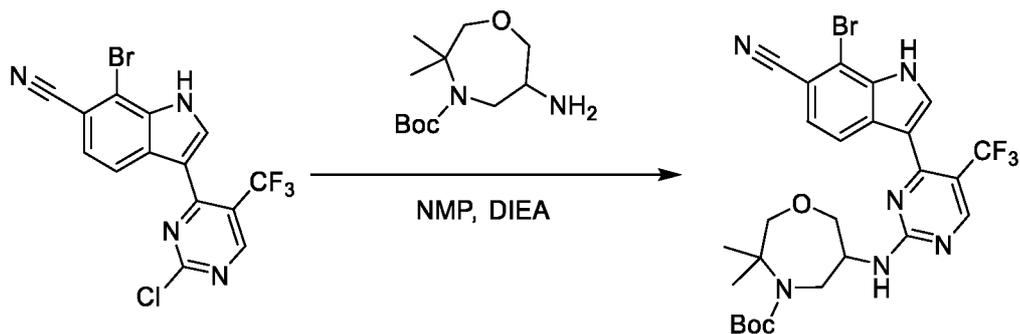


[285] Соединение **68** (15,10 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 462,2$;
 [286] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д, 8,54 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 6,74 (м, 1H), 4,44 (м, 2H), 4,02 (м, 1H), 3,83 (м, 3H), 3,66 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,65 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,23(м, 3H).

[287] **Вариант реализации 76.** 3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрил (соединение **76**)



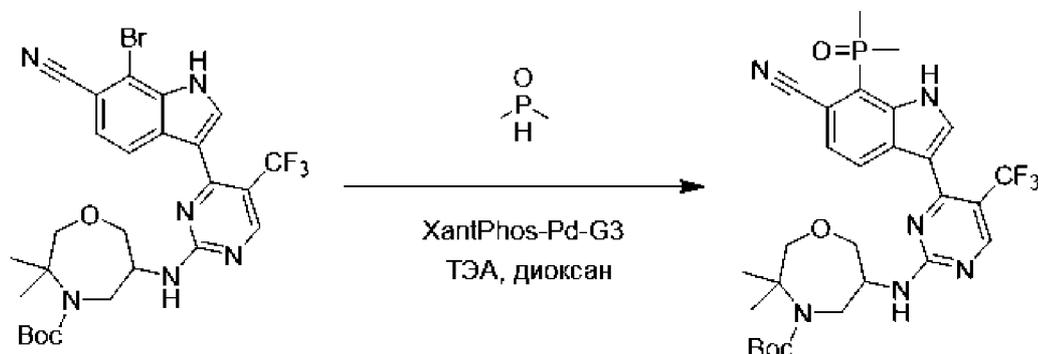
[288] Стадия 1: трет-бутил-6-((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат



[289] 7-Бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-карбонитрил (160 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутил-6-амино-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (107 мг, 0,44 ммоль) растворяли в 1-метил-2-пирролидоне (4 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (493 мкл, 2,99 ммоль) при 25 °С. Повышали температуру до 130 °С и проводили реакцию в течение 3 часов при указанной температуре. Охлаждали реакционную систему до комнатной температуры и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (C18, ацетонитрил/вода с градиентом 0–40%) с получением трет-бутил-6-

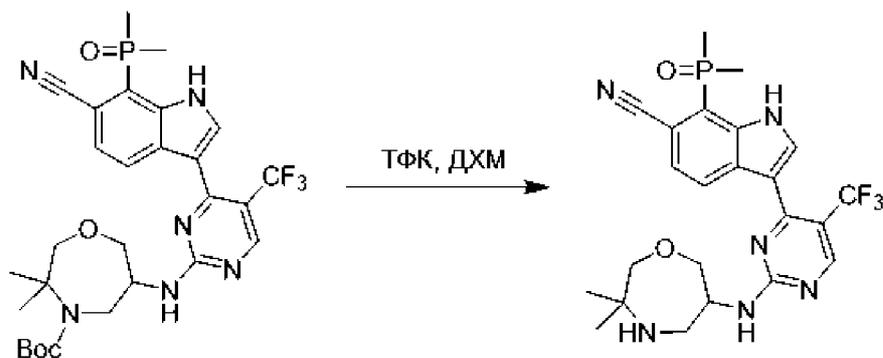
((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества (120 мг, 0,20 ммоль, выход 50%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 609,2$.

[290] Стадия 2: трет-бутил-6-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат



[291] Трет-бутил-6-((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (100 мг, 0,21 ммоль) и диметилфосфиноксид (15 мг, 0,20 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл); под защитным слоем азота добавляли триэтиламин (68 мкл, 0,49 ммоль) и аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (16 мг, 16,00 мкмоль) при 25 °С. Перемешивали реакцию систему в течение 2 часов при 100 °С. Охлаждали смесь до комнатной температуры, концентрировали и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (С18, ацетонитрил/вода с градиентом 0–95%) с получением трет-бутил-6-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (58 мг, 86 мкмоль, выход 41%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 607,3$;

[292] Стадия 3: 3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрил

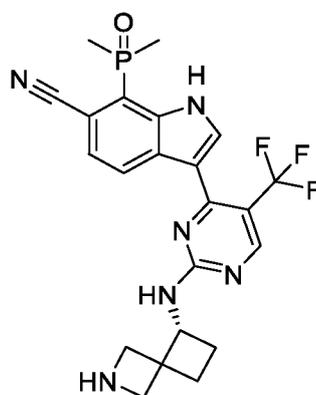


[293] трет-бутил-6-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-3,3-диметил-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (110 мг,

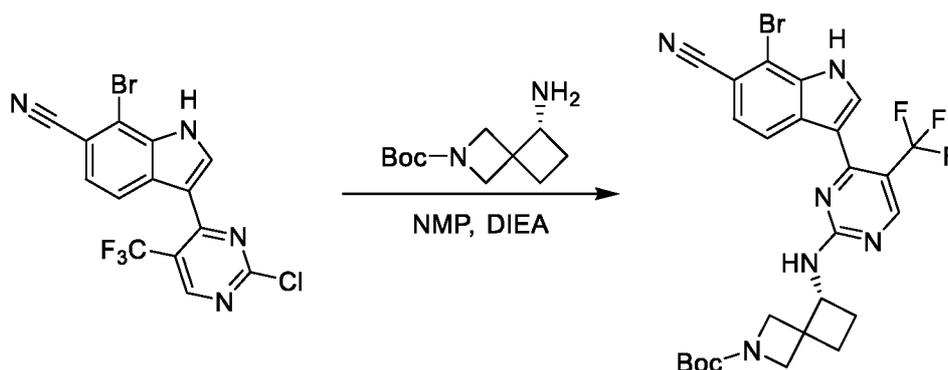
0,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (135 мкл, 1,81 ммоль) при 0 °С. Перемешивали реакционную систему в течение 1 часа при 0 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрила в виде белого твердого вещества (2,16 мг, 4 мкмоль, выход 2,2%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 507,1$.

[294] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,46-8,81 (м, 2H), 8,19 (шс, 1H), 7,68 (шс, 1H), 4,48 (шс, 1H), 4,09 (шс, 1H), 3,76 (шс, 1H), 3,61 (шс, 2H), 3,08-3,29 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,21 (шс, 6H).

[295] **Вариант реализации 77.** (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрил (соединение 77)



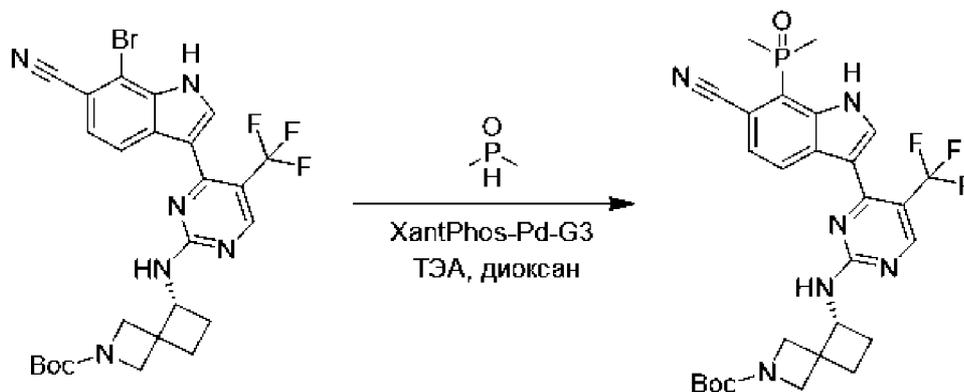
[296] Стадия 1: трет-бутил-(R)-5-((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[297] 7-Бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-карбонитрил (200 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутил-(R)-5-амино-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (136 мг, 0,55 ммоль) растворяли в 1-метил-2-пирролидоне (8 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (610 мкл, 3,74 ммоль) при 25 °С. Проводили реакцию в реакционной системе в течение 3 часов при 130 °С. Охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (C18,

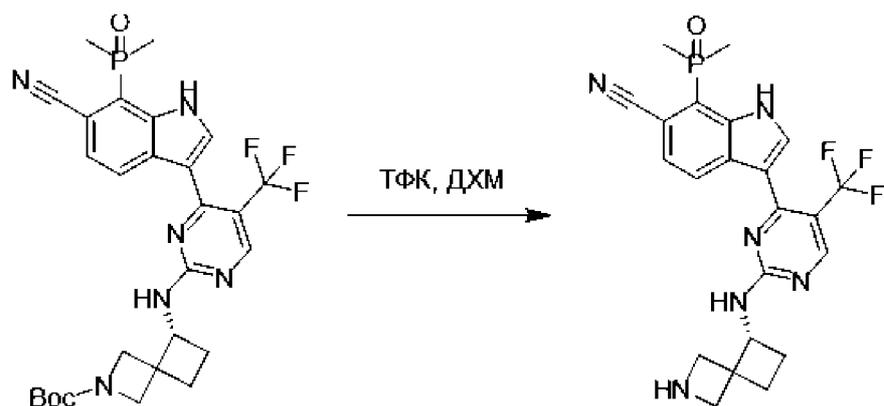
ацетонитрил/вода с градиентом 0–40%) с получением трет-бутил-(R)-5-((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (270 мг, 0,47 ммоль, выход 93%). ЖХМС (ИЭР): $[M-56+H]^+ = 520,0$.

[298] Стадия 2: трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[299] Трет-бутил-(R)-5-((4-(7-бром-6-циано-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (270 мг, 0,47 ммоль) и диметилфосфиноксид (44 мг, 0,56 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2,5 мл) и под защитным слоем азота добавляли триэтиламин (195 мкл, 1,40 ммоль) и аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (44 мг, 47 мкмоль) при 25 °С. Полученную реакцию систему оставляли взаимодействовать на 4 часа при 100 °С. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 мл * 3). Объединяли органические фазы, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–30%) с получением трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (50 мг, 87 мкмоль, выход 18%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 575,3$.

[300] Стадия 3: (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрил

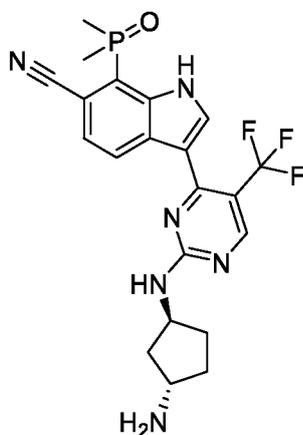


[301] Трет-бутил-(R)-5-((4-(6-циано-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (50 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (129 мкл, 1,74 ммоль) при 20 °С и выполняли реакцию в полученной реакционной системе в течение 16 часов при 20 °С. Концентрировали реакционный раствор и очищали полученный остаток препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (2,58 мг, 3 мкмоль, выход 3,4%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 475,2$.

[302] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,52-8,91 (м, 2H) 8,08-8,33 (м, 1H) 7,69 (шс, 1H) 4,62 (шс, 4H) 4,25 (шд, $J = 10,8$ Гц, 1H) 3,65-4,08 (м, 2H) 2,30 (шс, 1H) 2,15 (д, $J = 13,8$ Гц, 6H) 1,97-2,08 (м, 2H) 1,62 (шс, 1H).

[303] Используя такой же способ синтеза, как для соединения 77, синтезировали следующие соединения:

[304] **Вариант реализации 78.** 3-(2-(((1S,3S)-3-аминоциклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-7-(диметилфосфорил)-1H-индол-6-карбонитрил, формиат (соединение 78)

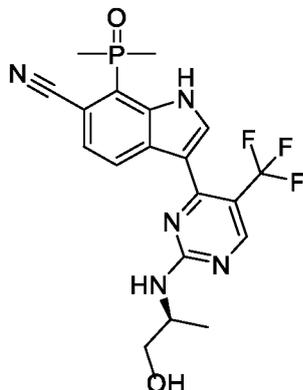


[305] Соединение 78 (18,30 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 463,2$.

[306] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,74-8,55 (м, 3H), 8,20 (шс, 1H), 7,66 (м, 1H), 4,63

(м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,23-2,13 (м, 8H), 1,83–1,70 (м, 2H).

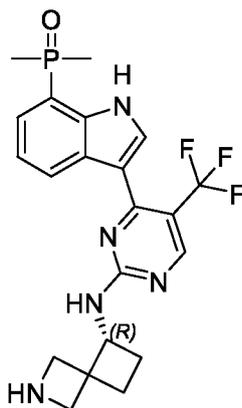
[307] **Вариант реализации 79.** (S)-7-(диметилфосфорил)-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-6-карбонитрил (соединение 79)



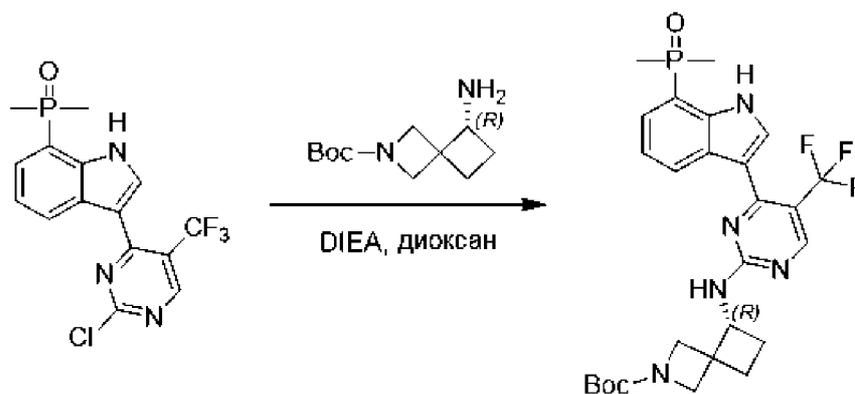
[308] Соединение 79 (41,44 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 438,1$.

[309] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,74-8,50 (м, 2H), 8,17 (шс, 1H), 7,64 (шс, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,63 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,28 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

[310] **Вариант реализации 80.** (R)-3-(2-(2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 80)



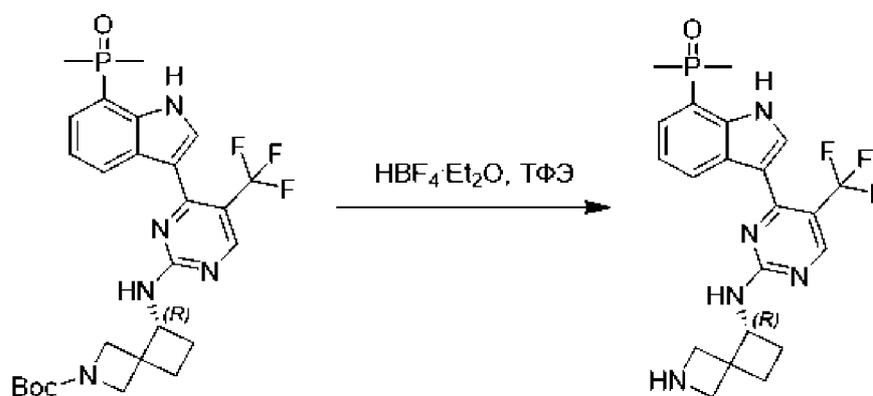
[311] Стадия 1: трет-бутил-(R)-5-(((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат



[312] 3-(2-Хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (168 мг, 0,45 ммоль) и трет-бутил-(R)-5-амино-2-

азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (123 мг, 0,49 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мкл) и добавляли диизопропилэтилендиамин (446 мкл, 2,70 ммоль) при 25 °С. Нагревали реакционную систему до 100 °С и перемешивали в течение 3 часов. По данным ЖХМС, реакция была завершена, и реакционную систему охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного трет-бутил-(R)-5-((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (150 мг) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,0$.

[313] Стадия 2: (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

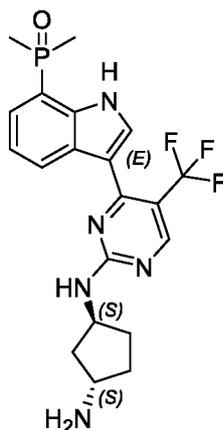


[314] Трет-бутил-(R)-5-((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (200 мг, 0,36 ммоль) растворяли в трифторэтаноле (2 мл) и добавляли аддукт тетрафторборной кислоты с диэтиловым эфиром (содержание 50%, 236 мг, 0,73 ммоль) при 0 °С, убирали баню с соленым льдом и перемешивали реакционный раствор в течение 1 часа при 20 °С. Лиофилизировали реакционный раствор с получением неочищенного продукта, и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, (R)-3-(2-((2-азаспиро[3.3]гептан-5-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (67,85 мг, 0,15 ммоль, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,1$.

[315] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,48-8,75 (м, 2H), 7,98 (шс, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,35 (шт, J = 6,3 Гц, 1H), 4,54 (шс, 1H), 3,90-4,35 (м, 2H), 3,39-3,80 (м, 2H), 2,00-2,34 (м, 3H), 1,93 (м, 7H).

[316] Используя такой же способ синтеза, как для соединения **80**, проводили реакцию 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с соответствующим аминсоединением для синтеза следующих соединений:

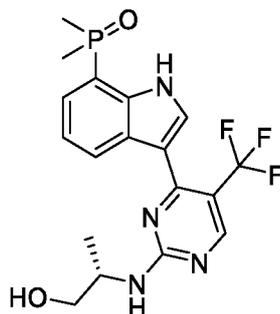
[317] **Вариант реализации 81.** (3-(2-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **81**)



[318] Соединение **81** (4.52 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 438,2$.

[319] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,57 (м, 2H), 8,06 (шс, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,34 (м, 1H), 4,64 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 2,36 (м, 2H), 2,33-2,19 (м, 2 H), 1,95 (с, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,83-1,71 (м, 2H).

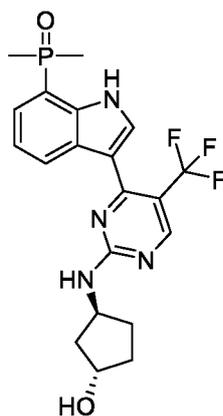
[320] **Вариант реализации 82.** (S)-(3-(2-((1-гидроксипропил-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **82**)



[321] Соединение **82** (11,12 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 413,1$.

[322] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,67-8,55 (м, 2H), 7,91 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,25 (м, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,51 (м, 2H), 1,80 (с, 6H), 1,18 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H)

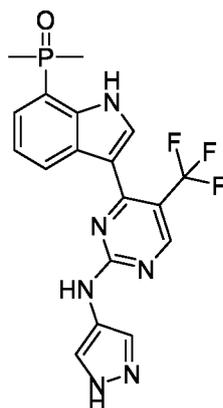
[323] **Вариант реализации 83.** 3-(2-(((1S,3S)-3-гидроксициклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **83**)



[324] Соединение **83** (13,02 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$.

[325] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,67-8,51 (м, 2H), 7,97 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 4,71 (м, 1H), 4,41 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,95 (с, 3H), 1,91 (с, 3H), 1,87 (м, 1H), 1,65 (м, 2H).

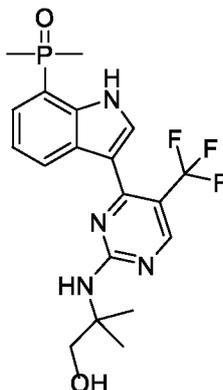
[326] **Вариант реализации 84.** (3-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **84**)



[327] Соединение **84** (23,12 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 421,1$.

[328] 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ м.д. 12,64 (шс, 1H), 11,64 (шс, 1H), 10,12 (шс, 1H), 8,80-8,00 (м, 2H), 7,97-7,60 (м, 3H), 7,57 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

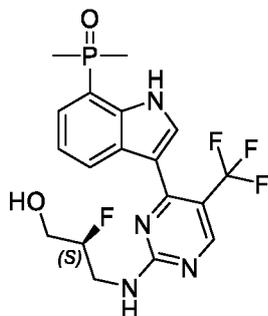
[329] **Вариант реализации 85.** (3-(2-((1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **85**)



[330] Соединение **85** (25,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,1$.

[331] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,51 (шс, 1H), 8,59-7,70 (м, 3H), 7,49 (м, 1H), 7,26 (м, 1H), 7,18 (шс, 1H), 4,93 (шс, 1H), 3,56 (шс, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,37 (шс, 6H).

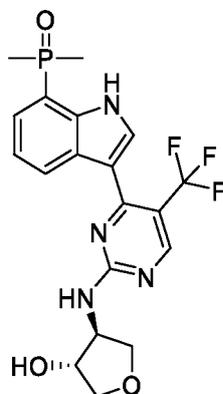
[332] **Вариант реализации 86.** (S)-3-(2-((2-фтор-3-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **86**)



[333] Соединение **86** (25,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 431,1$.

[334] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,65-8,58 (м, 2H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,27 (шс, 1H), 5,04 (шс, 1H), 4,77 (м, 1H), 3,80-3,40 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H)

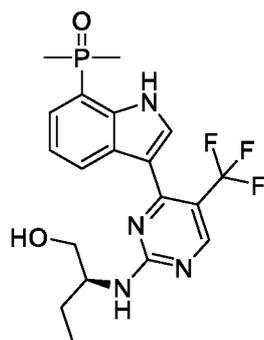
[335] **Вариант реализации 87.** (3-(2-((3S,4R)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **87**)



[336] Соединение **87** (23,90 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,1$.

[337] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,70-8,38 (м, 2H), 8,13 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,29 (м, 1H), 5,29 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 4,06 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,58 (м, 1H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

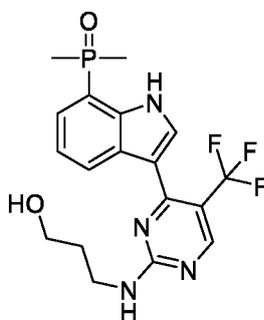
[338] **Вариант реализации 88.** (S)-3-(2-((1-гидроксибутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **88**)



[339] Соединение **88** (27,13 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,1$.

[340] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,53 (шс, 1H), 8,65-8,40 (м, 2H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 7,27 (м, 1H), 4,72 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,50-3,30 (м, 2H), 1,82 (с, 3H), 1,79 (с, 3H), 1,68 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 0,91 (м, 3H).

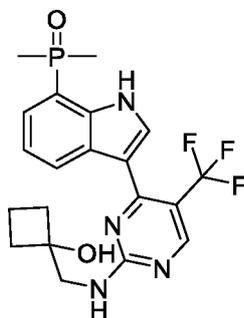
[341] **Вариант реализации 89.** (3-(2-((3-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **89**)



[342] Соединение **89** (21,97 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 413,0$.

[343] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,61-8,48 (м, 2H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,50 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 4,50 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 3,53-3,30 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,75 (м, 2H)

[344] **Вариант реализации 90.** (3-(2-((1-гидроксициклобутил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **90**)

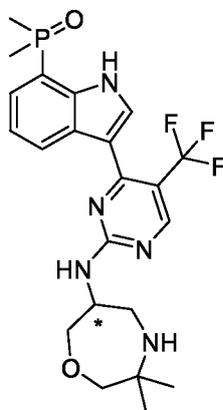


[345] Соединение **90** (26,17 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$.

[346] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,68-8,45 (м, 2H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 5,24 (м, 1H), 3,63-3,57 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,65 (м, 1H), 1,48 (м, 1H).

[347] Используя такой же способ синтеза, как для соединения **80**, проводили реакцию 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с 3,3-диметил-1,4-оксазин-6-амином для синтеза рацемического соединения (3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазин-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида, и разделяли полученное соединение методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/метанол; выдерживание фазы В при 65%; скорость потока: 70 мл/мин) с получением соединения **91** и соединения **92**.

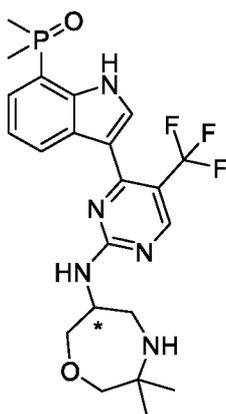
[348] **Вариант реализации 91.** Хиральный мономер (соединение **91**) с коротким временем пика после СЖХ разделения (3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида



[349] Соединение **91** (19,72 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 482,2$; анализ СЖХ (колонка: Cellulose-2 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): $RT = 3,788$ мин, э.и. = 93,88%.

[350] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,62-8,40 (м, 2H), 7,97 (шс, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,83-3,57 (м, 3H), 3,40 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,36 (м, 6H).

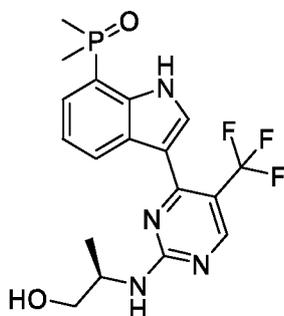
[351] **Вариант реализации 92.** Хиральный мономер (соединение **92**) с длинным временем пика после СЖХ разделения (3-(2-((3,3-диметил-1,4-оксазепан-6-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида



[352] Соединение **92** (22,30 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 482,2$; анализ СЖХ (колонка: Cellulose-2 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): RT = 4,110 мин, э.и. = 99,32%.

[353] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,62-8,40 (м, 2H), 7,97 (шс, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,83-3,57 (м, 3H), 3,40 (м, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,36 (м, 6H).

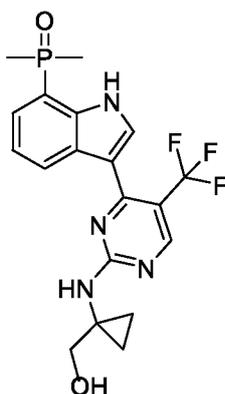
[354] **Вариант реализации 93.** (R)-3-(2-((1-(2-(диметилфосфиноксид)фенил)индол-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **93**)



[355] Соединение **93** (21,22 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 413,1$.

[356] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 11,52 (шс, 1H), 8,67-8,55 (м, 2H), 7,92 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,18 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H)

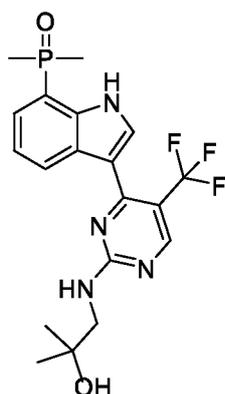
[357] **Вариант реализации 94.** (3-(2-((1-(2-(диметилфосфиноксид)фенил)индол-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **94**)



[358] Соединение **94** (27,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 425,1$.

[359] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,70-8,50 (м, 2H), 8,26-8,13 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 4,79-4,69 (м, 1H), 3,59 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 0,81 (м, 4H).

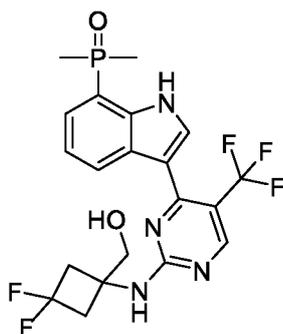
[360] **Вариант реализации 95.** (3-(2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **95**)



[361] Соединение **95** (21,40 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,2$.

[362] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,67-8,47 (м, 2H), 7,95-7,89 (м, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,49 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 3,44 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H), 1,15 (с, 6H).

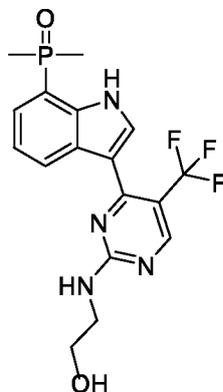
[363] **Вариант реализации 96.** (3-(2-((3,3-дифтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **96**)



[364] Соединение **96** (26,10 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 475,1$.

[365] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (м, 1H), 8,71-7,83 (м, 4H), 7,50 (м, 1H), 7,28 (м, 1H), 5,19 (м, 1H), 3,70 (шс, 2H), 2,89 (м, 4H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

[366] **Вариант реализации 97.** (3-(2-((2-гидроксиэтил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 97)

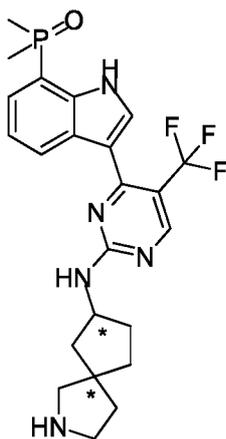


[367] Соединение 97 (31,10 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,0$.

[368] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,65-8,40 (м, 2H), 7,95-7,75 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,51-3,30 (м, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

[369] Используя такой же способ синтеза, как для соединения 80, проводили реакцию 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с трет-бутил-7-амино-2-азаспиро[4.4]нонан-2-карбоксилатом с получением, после удаления защитных групп, рацемического соединения (3-(2-((2-азаспиро[4.4]нон-7-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида, и разделяли полученное соединение методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 45%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением требуемого соединения 98, требуемого соединения 99 и требуемого соединения 100.

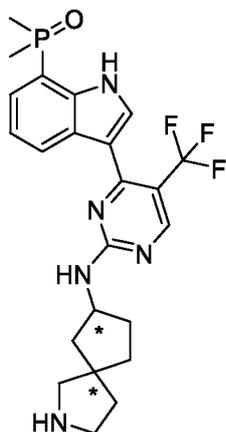
[370] **Вариант реализации 98.** Смесь (1:1) (смешанное соединение 98) соединений с первым временем пика и со вторым временем пика после СЖХ разделения соединения (3-(2-(((5R,7S)-2-азаспиро[4.4]нон-7-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида и соединения (3-(2-(((5S,7R)-2-азаспиро[4.4]нон-7-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида



[371] Смешанное соединение **98** (3,10 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 478,2$; хроматографическая колонка: DAICEL CHIRALPAK IG, 250 мм x 30 мм, 10 мкм; подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты, скорость потока: 4 мл/мин; RT = 0,887 мин, 1,00 мин с суммой значений э.и. двух соединений 90%.

[372] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,58-8,52 (м, 2H), 7,95 (шс, 1H), 7,51 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,24 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,22 (м, 2H), 1,93-1,70 (м, 12H).

[373] **Вариант реализации 99.** (3-(2-(((5R,7R)-2-азаспиро[4.4]нон-7-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **99**)



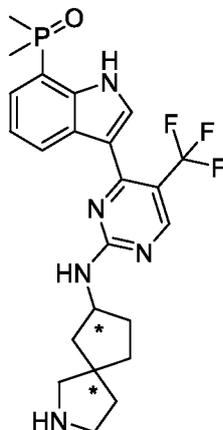
[374] Соединение **99** (10,10 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 478,2$;

[375] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 1,979 мин, э.и. = 100%.

[376] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,61-8,56 (м, 2H), 7,97 (шс, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,35

(м, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 3,02 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,96-1,70 (м, 12H).

[377] **Вариант реализации 100.** (3-(2-(((5S,7S)-2-азаспиро[4.4]нон-7-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **100**)

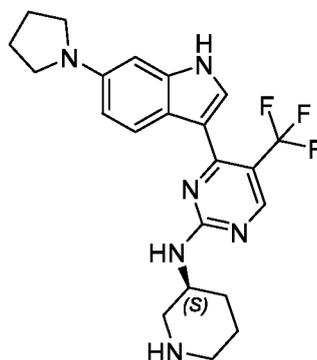


[378] Соединение **100** (11,05 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 478,2$;

[379] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 2,643 мин, э.и. = 100%.

[380] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,61-8,56 (м, 2H), 7,98 (шс, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,11 (м, 2H), 2,98 (м, 2H), 2,28 (м, 2H), 1,96-1,70 (м, 12H).

[381] **Вариант реализации 101.** (S)-N-(пиперидин-3-ил)-4-(6-(пирролидин-1-ил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-амин (соединение **101**, соединение 213 в патенте CN201780057760.8)



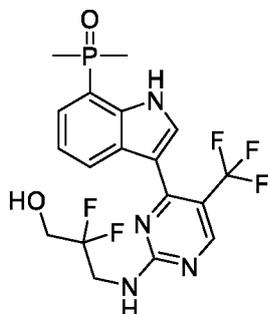
[382] В соответствии с таким же способом синтеза, как описан в варианте реализации 49 патента CN201780057760.8, синтезировали соединение 213 (116,75 мг, светло-желтое твердое вещество) из патента CN201780057760.8. ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 431,2$.

[383] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ м.д. 8,35 (шс, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,65 (шс, 1H), 6,72 (шс, 1H), 6,63 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,37-3,30 (м, 5H), 3,10 (м, 1H), 2,80 (м, 2H), 2,21-

1,86 (м, 6H), 1,73-1,52 (м, 2H)

[384] Используя такой же способ синтеза, как для соединения **80**, выполняли реакцию 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с соответствующим аминсоединением для синтеза следующих соединений:

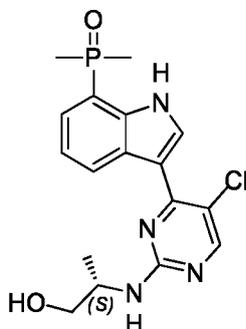
[385] **Вариант реализации 102.** (3-(2-((2,2-дифтор-3-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **102**)



[386] Соединение **102** (15,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 449,0$.

[387] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,70-8,45 (м, 2H), 8,23-8,16 (м, 1H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,27 (шс, 1H), 5,57 (шс, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,69 (т, $J = 13,6$ Гц, 2H), 1,83 (с, 3H), 1,80 (с, 3H)

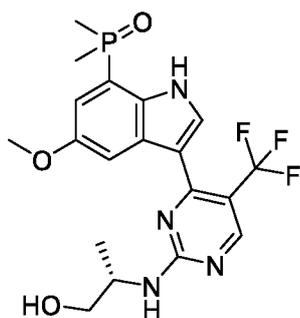
[388] **Вариант реализации 103.** (S)-(3-(5-хлор-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **103**)



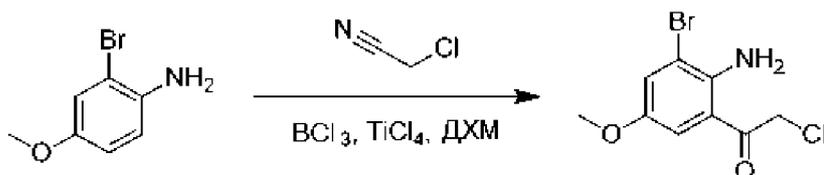
[389] Соединение **103** (4,52 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 438,2$.

[390] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,88 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,54-7,36 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 3,68 (м, 2H), 1,93 (шд, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,32 (шд, $J = 7,20$ Гц, 3H).

[391] **Вариант реализации 104.** (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **104**)

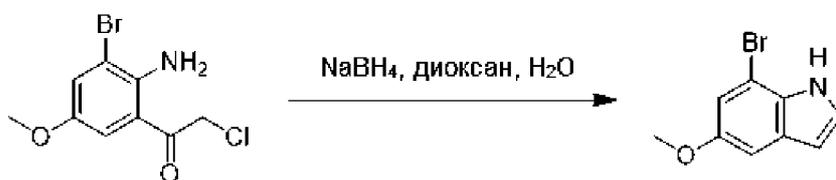


[392] Стадия 1: 1-(2-амино-3-бром-5-метоксифенил)-2-хлорэтанон



[393] 2-Бром-4-метоксианилин (3,30 г, 16,33 ммоль) растворяли в дихлорметане (120 мл) и последовательно по каплям добавляли 2-хлорацетонитрил (2 мл, 31,03 ммоль) и раствор трибромида бора (1 М, 25 мл, 25,00 ммоль) в дихлорметане при 0 °С; затем по каплям добавляли тетрахлорид титана (3 мл, 24,50 ммоль) при 0 °С и повышали температуру до 40 °С, и проводили реакцию в течение 72 часов. Реакционный раствор медленно добавляли в смесь хлороводородной кислоты (2 М, 40 мл) и льда, и добавляли гидроксид натрия для доведения до значения pH 5; три раза экстрагировали этилацетатом (150 мл * 3) и концентрировали органические фазы с получением неочищенного продукта; и очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–10%) с получением 1-(2-амино-3-бром-5-метоксифенил)-2-хлорэтанона (1,20 г, 4,24 ммоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 277,0$.

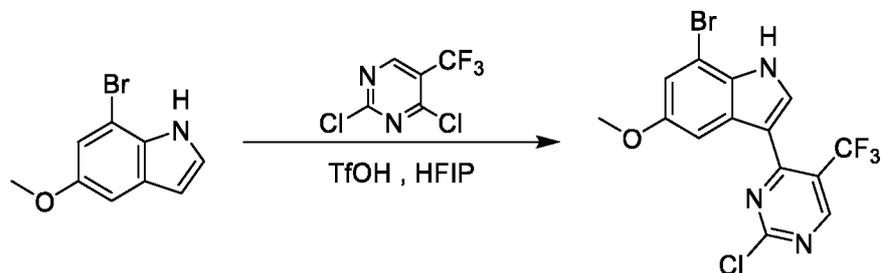
[394] Стадия 2: 7-бром-5-метокси-1H-индол



[395] 1-(2-Амино-3-бром-5-метоксифенил)-2-хлорэтанон (1,20 г, 4,31 ммоль) растворяли в диоксане (54 мл) и воде (9 мл), добавляли боргидрид натрия (0,23 г, 6,03 ммоль) и повышали температуру до 100 °С, и проводили реакцию в течение 16 часов. После охлаждения в реакционный раствор добавляли хлороводородную кислоту (0,1 М, 10 мл), три раза экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3) и объединяли органические фазы с получением неочищенного продукта; и очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с

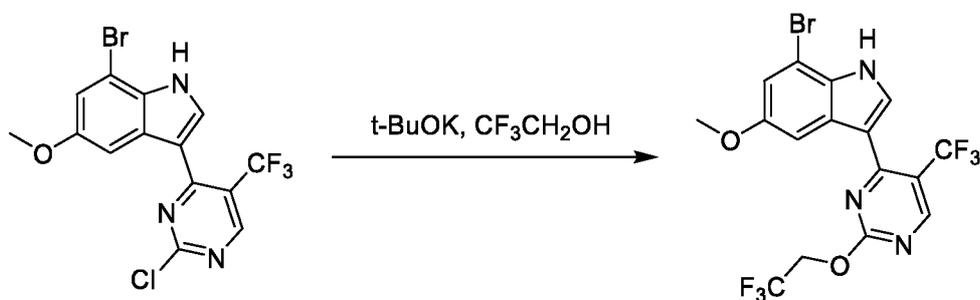
градиентом 0–40%) с получением 7-бром-5-метокси-1H-индола (0,39 г, 1,72 ммоль, выход 40%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 226,0$;

[396] Стадия 3: 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1H-индол



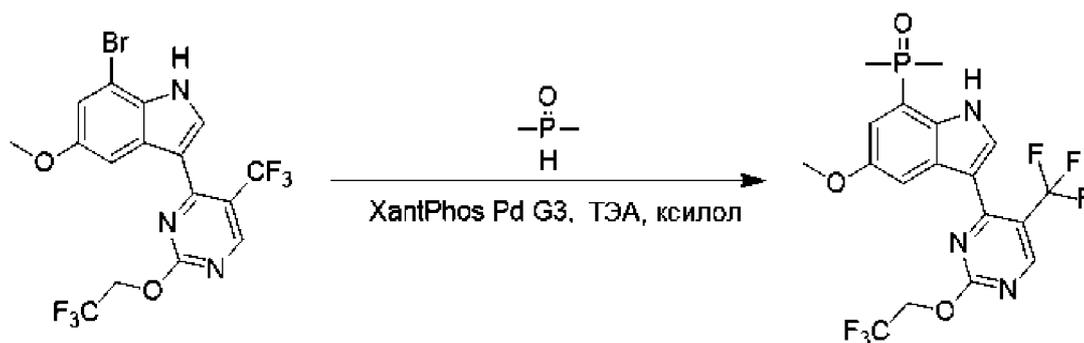
[397] 7-Бром-5-метокси-1H-индол (320 мг, 1,42 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (460 мг, 2,12 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (3 мл), по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (138 мкл, 1,56 ммоль) при 0 °С и оставляли реакционный раствор взаимодействовать на 16 часов при 60 °С; добавляли 3 мл этилацетата для растирания и сушили твердое вещество, полученное фильтрованием, в вакууме с получением неочищенного продукта, 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1H-индола (270 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 406,0$.

[398] Стадия 4: 7-бром-5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол



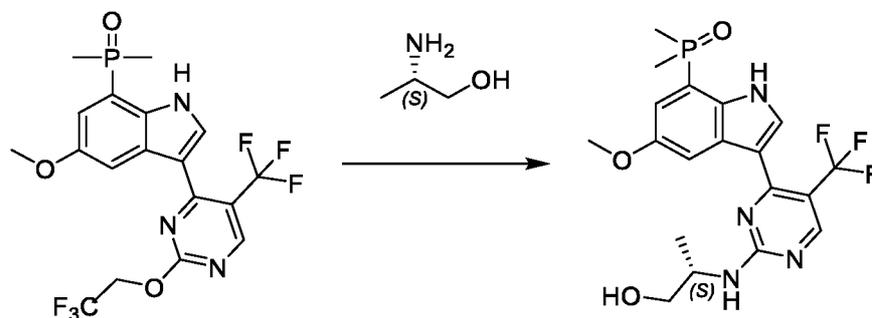
[399] 7-Бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1H-индол (260 мг, 0,64 ммоль) и трет-бутоксид калия (358 мг, 3,20 ммоль) добавляли в трифторэтанол (3 мл) и повышали температуру до 60 °С, и проводили реакцию в течение 16 часов; концентрировали реакционный раствор, промывали остаток водой и сушили в вакууме с получением неочищенного 7-бром-5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индола (120 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 470,0$;

[400] Стадия 5: (5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[401] 7-Бром-5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокс)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол (100 мг, 0,21 ммоль), диметилфосфиноксид (0,03 г, 0,43 ммоль) и триэтиламин (90 мкл, 0,64 ммоль) растворяли в ксилоле (1 мл) и в перчаточном боксе добавляли в реакционный раствор аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (20 мг, 0,02 ммоль); и повышали температуру до 140 °С, и проводили реакцию в течение 16 часов. Концентрировали реакционный раствор с получением неочищенного (5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокс)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (150 мг). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 468,1$;

[402] Стадия 6: (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

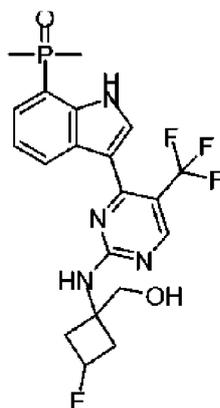


[403] В реакционную колбу добавляли (5-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокс)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (чистота 30%, 100 мг, 64 мкмоль) и (S)-2-(метиламино)пропан-1-ол (1 мл) и повышали температуру до 100 °С, и проводили реакцию в течение 4 часов. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения, (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-метокси-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (7 мг, 16 мкмоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 443,1$.

[404] ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,53 (шс, 1Н), 8,10 (шс, 1Н), 7,93 (шс, 1Н), 7,15 (дд, $J = 2,4, 14,4$ Гц, 1Н), 4,53-4,19 (м, 1Н), 3,92 (с, 3Н), 3,71-3,61 (м, 2Н), 1,96-1,89 (м, 6Н), 1,31 (д, $J = 6,8$ Гц, 3Н).

[405] Используя такой же способ синтеза, как для соединения **80**, выполняли взаимодействие 3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с соответствующим аминосоединением для синтеза следующих соединений:

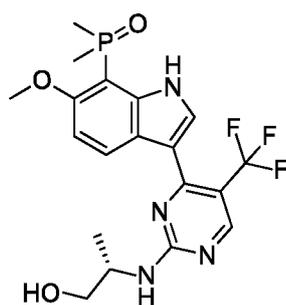
[406] **Вариант реализации 105.** (3-(2-((3-фтор-1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **105**)



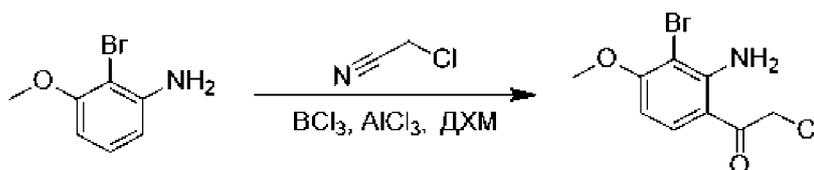
[407] Соединение **105** (6,45 мг, твердое вещество янтарного цвета). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 457,1$.

[408] 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,57 (д, $J = 3,9$ Гц, 2H), 7,92 (шс, 1H), 7,50 (дд, $J = 13,6, 7,2$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 7,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,39-4,93 (м, 1H), 3,90 (с, 1H), 3,76 (с, 1H), 2,95-2,74 (м, 2H), 2,60-2,40 (м, 2H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H).

[409] **Вариант реализации 106.** (S)-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **106**)



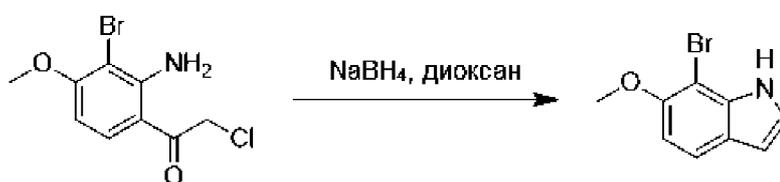
[410] Стадия 1: 1-(2-амино-3-бром-4-метоксифенил)-2-хлорэтан-1-он



[411] Раствор трихлорида бора (1 М, 109 мл, 108,88 ммоль) в дихлорметане по каплям добавляли при 0 °С к раствору 2-бром-3-метоксианилина (20,00 г, 98,99 ммоль) в дихлорметане (60 мл); затем по каплям добавляли хлорацетонитрил (8 мл, 118,78 ммоль)

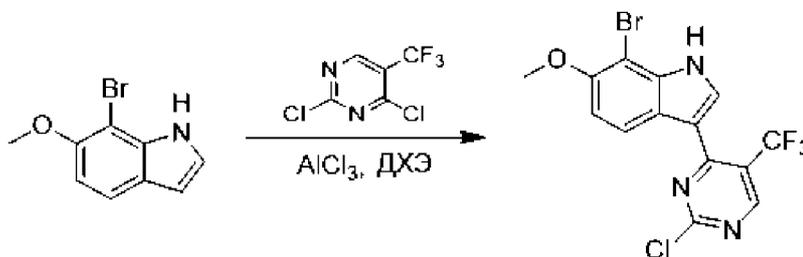
при 0 °С и тремя порциями добавляли трихлорид алюминия (всего 14,52 г, 108,89 ммоль). Перемешивали реакционную смесевую систему в течение 12 часов при 50 °С. Затем охлаждали реакционную смесь до 0 °С, медленно добавляли хлористоводородную кислоту (1 М, 300 мл), наблюдали образование белого осадка и затем перемешивали смесевую систему в течение 1 часа при 50 °С. Фильтровали смесь, экстрагировали маточный раствор дихлорметаном (200 мл * 3) и сушили органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали и сушили на ротационном испарителе. Получали 1-(2-амино-3-бром-4-метоксифенил)-2-хлорэтан-1-он (18,00 г, 64,63 ммоль, выход 65%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 277,9$.

[412] Стадия 2: 7-бром-6-метокси-1H-индол



[413] Боргидрид натрия (всего 2,44 г, 64,62 ммоль) тремя порциями добавляли к раствору 1-(2-амино-3-бром-4-метоксифенил)-2-хлорэтан-1-она (18,00 г, 64,63 ммоль) в 1,4-диоксане (270 мл) и воде (27 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесевую систему в течение 12 часов при 100 °С. Добавляли воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3), сушили с помощью безводного сульфата натрия и фильтровали, и сушили на ротационном испарителе. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–50%) с получением 7-бром-6-метокси-1H-индола (8,50 г, 37,59 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 227,9$.

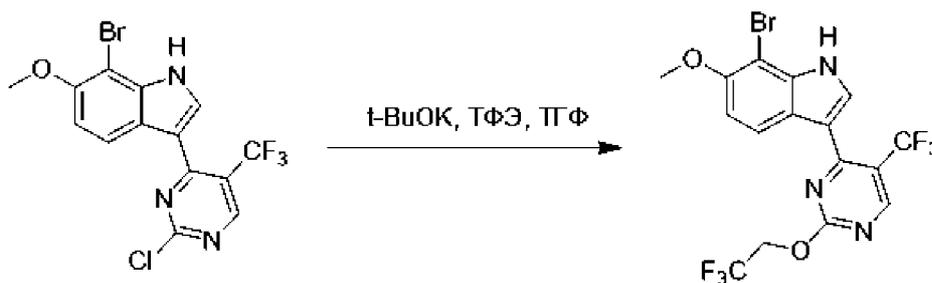
[414] Стадия 3: 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индол



[415] Трихлорид алюминия (всего 7,52 г, 56,40 ммоль) тремя порциями добавляли к раствору 7-бром-6-метокси-1H-индола (8,50 г, 37,59 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (12,24 г, 56,40 ммоль) в дихлорэтане (85 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесевую систему в течение 45 минут при 60 °С. Полученную смесь добавляли в 50 мл воды при 0 °С, экстрагировали дихлорметаном

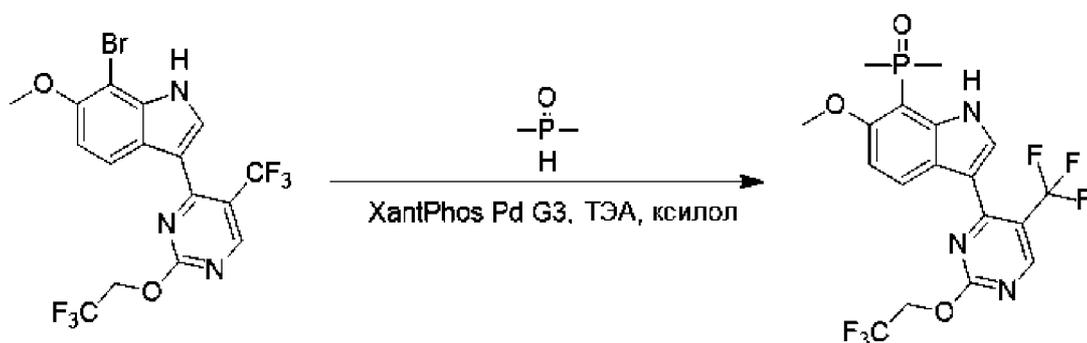
(50 мл * 3) и сушили органические фазы над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и сушили на ротационном испарителе. Очищали неочищенный продукт колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–50%) с получением 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола (5,20 г, 12,79 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 405,9$.

[416] Стадия 4: 7-бром-6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол



[417] Добавляли трет-бутоксид калия (0,82 г, 7,38 ммоль) к раствору 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индола (1,00 г, 2,46 ммоль) в трифторэтаноле (8 мл, 49,19 ммоль) и тетрагидрофуране (8 мл) при 0 °С и перемешивали реакционную смесевую систему в течение 16 часов при 60 °С. Сушили на ротационном испарителе, в неочищенный продукт добавляли воду (2 мл) для растирания и фильтрования, и сушили твердое вещество с получением 7-бром-6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индола (1,00 г, 2,13 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 470,0$.

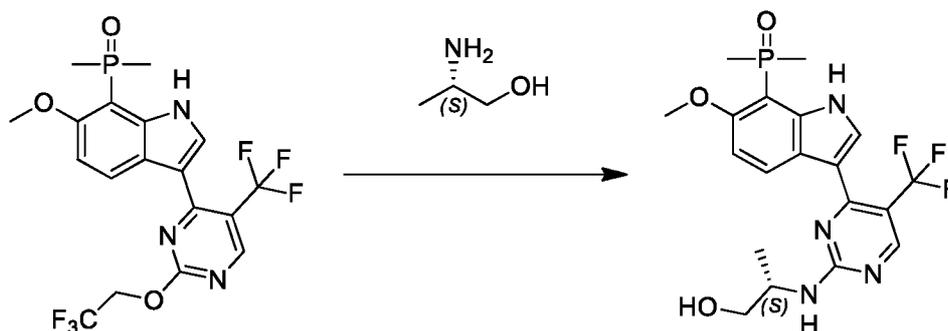
[418] Стадия 5: (6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[419] Под защитным слоем азота в перчаточном боксе добавляли аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (110 мг, 0,11 ммоль) к раствору 7-бром-6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индола (500 мг, 1,06 ммоль), диизопропилэтилендиамина (526 мкл, 3,19 ммоль) и

диметилфосфиноксида (163 мг, 2,13 ммоль) в ксилоле (10 мл) и перемешивали реакционную смесевую систему в течение 12 часов при 140 °С в атмосфере азота. Сушили на ротационном испарителе, в неочищенный продукт добавляли этилацетат (2 мл) и метил-трет-бутиловый эфир (2 мл) для растирания и фильтрования, и сушили с получением неочищенного (6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксид)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (540 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 468,2$;

[420] Стадия 6: (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

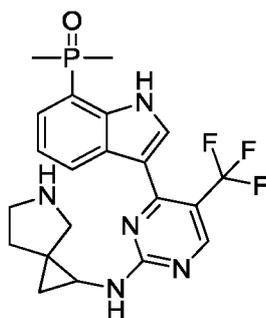


[421] Смешивали (6-метокси-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксид)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (100 мг, 0,21 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ол (321 мг, 4,28 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа при 100 °С в атмосфере азота. После очистки препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение, (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (47 мг, 0,11 ммоль, выход 50%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 443,1$.

[422] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,73-8,34 (м, 2H), 7,87 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 4,50-4,16 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,74-3,58 (м, 2H), 1,91 (д, $J = 14,1$ Гц, 6H), 1,31 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H)

[423] Используя такой же способ синтеза, как для соединения **80**, проводили реакцию 3-(((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида с соответствующим аминсоединением для синтеза следующих соединений:

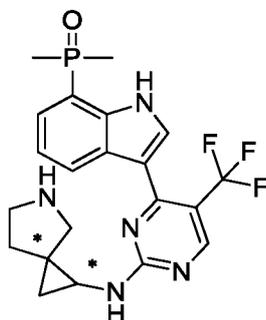
[424] **Вариант реализации 107.** (3-(2-(((5-азаспиро[2.4]гептан-1-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **107**)



[425] Соединение **107** (150 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,0$.

[426] Соединение **107** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 35%; скорость потока: 70 мл/мин) с получением оптически чистого требуемого соединения: хиральный мономер (соединение **108**) с самым коротким временем пика; хиральный мономер (соединение **109**) со вторым по краткости временем пика; хиральный мономер (соединение **110**) с третьим по краткости временем пика; и хиральный мономер (соединение **111**) с длинным временем пика.

[427] **Вариант реализации 108.** Хиральный мономер (соединение **108**) с самым коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 107

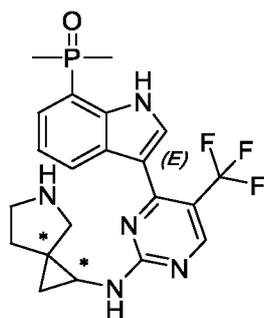


[428] Соединение **108** (14,17 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,0$;

[429] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak IG-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 5,650 мин, хиральная чистота 100%.

[430] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72-8,51 (м, 2 H), 8,00 (с, 1 H), 7,51 (шд, $J = 13,3$ Гц, 1 H), 7,36 (шс, 1 H), 3,26-2,56 (м, 5 H), 1,93 (шд, $J = 13,6$ Гц, 6 H), 1,84-1,53 (м, 2 H), 1,34-1,18 (м, 1 H), 0,97 (шс, 1 H).

[431] **Вариант реализации 109.** Хиральный мономер (соединение **109**) со вторым по краткости временем пика после СЖХ разделения соединения 107

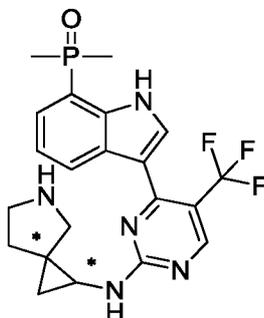


[432] Соединение **109** (24,22 мг, желтое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,0$;

[433] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak IG-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 5,985$ мин, хиральная чистота 98,94%.

[434] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75-8,54 (м, 2H), 8,05-7,95 (м, 1H), 7,60-7,46 (м, 1H), 7,35 (шс, 1H), 3,21-2,25 (м, 5H), 1,97-1,90 (м, 6H), 1,84 (м, 2H), 1,24 (м, 1H), 0,96-0,85 (м, 1H).

[435] **Вариант реализации 110.** Хиральный мономер (соединение **110**) с третьим по краткости временем пика после СЖХ разделения соединения 107

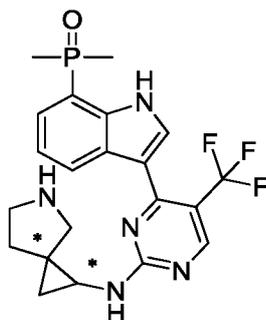


[436] Соединение **110** (38,84 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 450,0$;

[437] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak IG-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 6,307$ мин, хиральная чистота 98,53%.

[438] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75-8,54 (м, 2H), 8,05-7,95 (м, 1H), 7,60-7,46 (м, 1H), 7,35 (шс, 1H), 3,21-2,25 (м, 5H), 1,97-1,75 (м, 7H), 1,31-1,24 (м, 2H), 0,91 (шд, $J = 7,0$ Гц, 1H).

[439] **Вариант реализации 111.** Хиральный мономер (соединение **111**) с более продолжительным временем пика после СЖХ разделения соединения 107

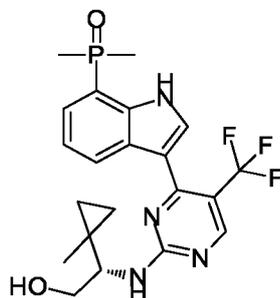


[440] Соединение **111** (16,52 мг, белое твердое вещество); ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 499,9$;

[441] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak IG-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 6,843 мин, хиральная чистота 98,85%.

[442] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72-8,51 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,51 (шд, $J = 13,3$ Гц, 1H), 7,36 (шс, 1H), 3,26-2,56 (м, 5H), 1,93-1,75 (м, 7H), 1,34-1,18 (м, 2H), 0,97 (шс, 1H)

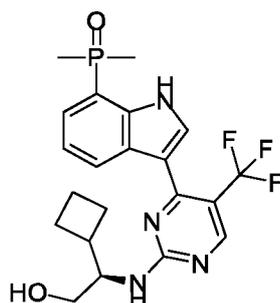
[443] **Вариант реализации 112.** (S)-(3-(2-((2-гидрокси-1-(1-метилциклопропил)этил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **112**)



[444] Соединение **112** (11,57 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 452,9$.

[445] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,65-8,46 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,50 (дд, $J = 13,5$, 7,2 Гц, 1H), 7,41-7,27 (м, 1H), 4,03 (шс, 1H), 3,87 (шдд, $J = 11,3$, 4,0 Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,16 (с, 3H), 0,70 (шс, 1H), 0,53 (шс, 1H), 0,41-0,16 (м, 2H).

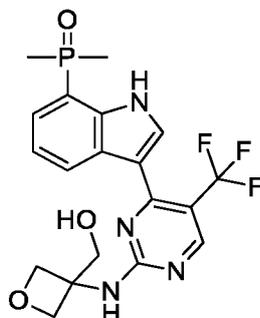
[446] **Вариант реализации 113.** (R)-(3-(2-((1-циклобутил-2-гидроксиэтил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **113**)



[447] Соединение **113** (63,08 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 452,9$.

[448] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,73-8,40 (м, 2H), 7,98-7,85 (м, 1H), 7,68-7,44 (м, 2H), 7,27 (шт, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,62 (шс, 1H), 4,33-4,10 (м, 1H), 3,55-3,38 (м, 2H), 2,57 (шд, $J = 5,8$ Гц, 1H), 2,03-1,66 (м, 12H).

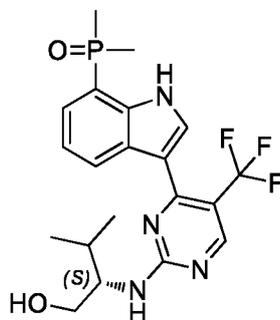
[449] **Вариант реализации 114.** (3-(2-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **114**)



[450] Соединение **114** (8,57 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,1$.

[451] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,65-11,47 (м, 1H), 8,78-8,36 (м, 3H), 8,13-7,76 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,28 (дт, $J = 2,1, 7,6$ Гц, 1H), 5,17 (шс, 1H), 4,66 (шд, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,62-4,50 (м, 2H), 3,83 (шс, 2H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

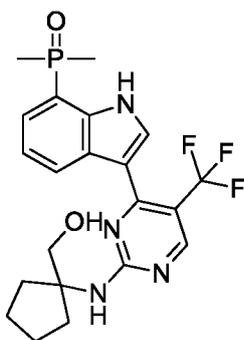
[452] **Вариант реализации 115** (S)-(3-(2-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **115**)



[453] Соединение **115** (20,45 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,1$.

[454] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,71-8,38 (м, 2H), 7,92 (шд, $J = 18,8$ Гц, 1H), 7,61 (шдд, $J = 4,5, 9,0$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,0, 12,8$ Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H), 4,62 (т, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,01 (шдд, $J = 7,5, 13,8$ Гц, 1H), 3,62-3,49 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 0,98-0,90 (м, 6H).

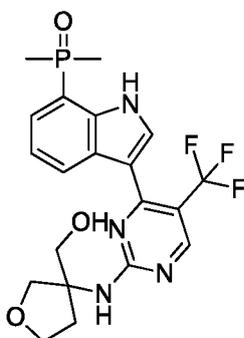
[455] **Вариант реализации 116.** (3-(2-((1-(гидроксиметил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **116**)



[456] Соединение **116** (32,93 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 452,9$.

[457] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,60-11,46 (м, 1H), 8,72-8,15 (м, 2H), 7,98-7,74 (м, 1H), 7,53-7,42 (м, 2H), 7,26 (т, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,94-4,74 (м, 1H), 3,74-3,60 (м, 2H), 2,14-2,00 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,3$ Гц, 10H), 1,56 (шс, 2H).

[458] **Вариант реализации 117.** (3-(2-((3-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **117**)

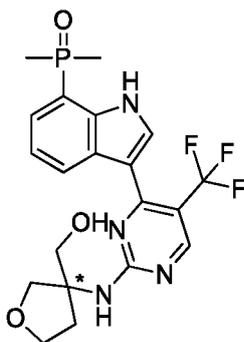


[459] Соединение **117** (2,46 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 454,9$.

[460] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,57 (шс, 1H), 8,78-8,54 (м, 2H), 8,21-7,76 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 6,8, 13,1$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 2,3, 7,7$ Гц, 1H), 5,04-4,94 (м, 1H), 3,98 (шд, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,88-3,67 (м, 5H), 2,31 (шд, $J = 16,3$ Гц, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

[461] Соединение **117** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 45%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением оптически чистого требуемого соединения: хиральный мономер (соединение **118**) с коротким временем пика и хиральный мономер (соединение **119**) с длинным временем пика.

[462] **Вариант реализации 118.** Хиральный мономер (соединение **118**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения **117**

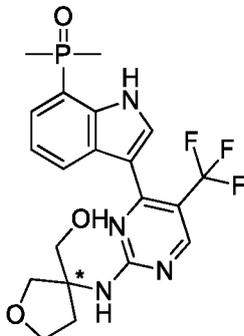


[463] Соединение **118** (10,80 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,0$.

[464] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 6,338 мин, э.и. = 99,96%.

[465] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,30 (шс, 1H), 8,94-8,48 (м, 2H), 8,08-7,79 (м, 2H), 7,55 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,41-7,21 (м, 1H), 5,06 (шс, 1H), 4,02 (шс, 1H), 3,93-3,70 (м, 5H), 2,36 (шд, $J = 13,6$ Гц, 1H), 2,24-2,08 (м, 1H), 1,87 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H).

[466] **Вариант реализации 119.** Хиральный мономер (соединение **119**) с длинным временем пика после СЖХ разделения соединения **117**

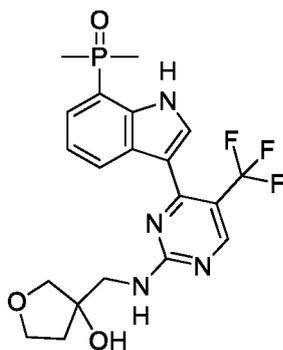


[467] Соединение **119** (9,84 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,1$.

[468] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 7,132 мин, э.и. = 99,50%.

[469] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,60-11,35 (м, 1H), 8,72-8,47 (м, 2H), 7,94-7,68 (м, 2H), 7,43 (дд, $J = 7,1, 12,8$ Гц, 1H), 7,20 (дт, $J = 2,2, 7,7$ Гц, 1H), 4,95 (шс, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 3,70 (шд, $J = 17,9$ Гц, 5H), 2,22 (шс, 1H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,75 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H).

[470] **Вариант реализации 120.** (3-(2-((3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **120**)

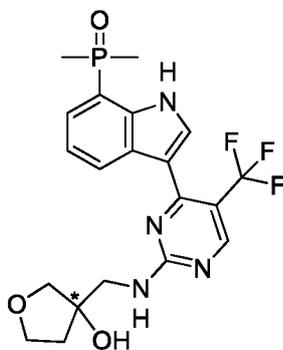


[471] Соединение **120** (37 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,2$.

[472] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,40 (шс, 1H), 8,72-8,40 (м, 2H), 8,05-7,74 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 6,8, 13,1$ Гц, 1H), 7,27 (шт, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,87-3,72 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 3H), 3,51 (шдд, $J = 4,5, 8,8$ Гц, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 7H).

[473] Соединение **120** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением оптически чистого требуемого соединения: Хиральный мономер (соединение **121**) с коротким временем пика и хиральный мономер (соединение **122**) с длинным временем пика.

[474] **Вариант реализации 121.** Хиральный мономер (соединение **121**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 120



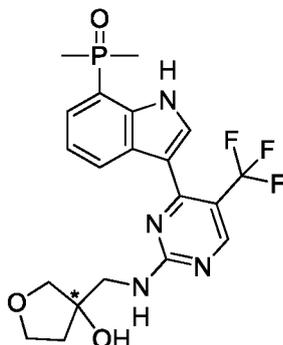
[475] Соединение **121** (9,69 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,1$.

[476] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 1,798 мин, э.и. = 99,16%.

[477] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,57 (шс, 1H), 8,68-8,41 (м, 2H), 7,96 (шс, 1H), 7,99-7,78 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 6,7, 12,9$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,72-3,61 (м, 3H), 3,51 (шдд, $J = 4,8, 9,0$ Гц, 1H), 1,97 (шд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,82 (д, $J =$

13,3 Гц, 7H).

[478] **Вариант реализации 122.** Хиральный мономер (соединение **122**) с длинным временем пика после СЖХ разделения соединения 120

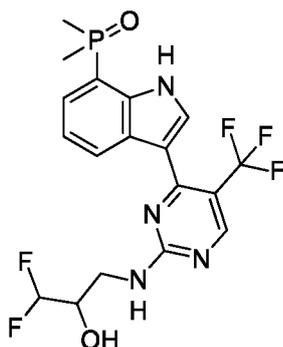


[479] Соединение **122** (11,69 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,2$.

[480] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/изопропанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 2,023 мин, э.и. = 98,70%.

[481] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,68-8,41 (м, 2H), 7,99-7,75 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 6,8, 13,1$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,71-3,62 (м, 3H), 3,51 (шдд, $J = 4,8, 8,3$ Гц, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,3$ Гц, 7H).

[482] **Вариант реализации 123.** (3-(2-((3,3-дифтор-2-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **123**)



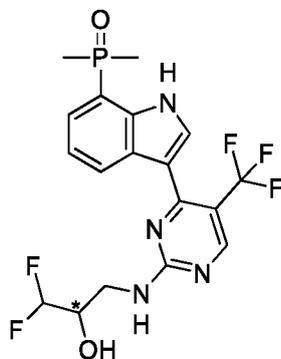
[483] Соединение **123** (51 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 449,1$.

[484] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,72-8,42 (м, 2H), 8,03-7,88 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 1H), 6,16-5,77 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,73-3,58 (м, 1H), 3,54-3,40 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

[485] Соединение **123** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 35%; скорость потока:

70 мл/мин) с получением оптически чистого требуемого соединения: хиральный мономер (соединение **124**) с коротким временем пика и хиральный мономер (соединение **125**) с длинным временем пика.

[486] **Вариант реализации 124.** Хиральный мономер (соединение **124**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 123

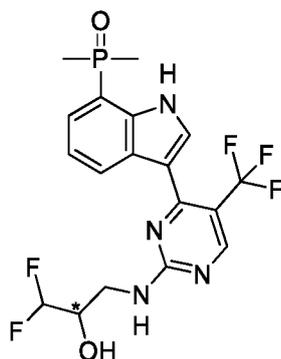


[487] Соединение **124** (2,34 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 449,1$.

[488] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут и затем от 40% до 5% за 0,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 5,096 мин, э.и. = 100%

[489] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,72-8,42 (м, 2H), 8,03-7,88 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 1H), 6,16-5,77 (м, 2H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,73-3,58 (м, 1H), 3,54-3,40 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

[490] **Вариант реализации 125.** Хиральный мономер (соединение **125**) с длинным временем пика после СЖХ разделения соединения 123



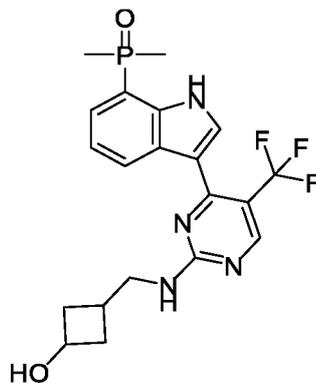
[491] Соединение **125** (12,28 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 449,0$.

[492] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут и затем от 40% до 5% за 0,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин):

RT = 5,388 мин, э.и. = 98,64%.

[493] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,73-8,38 (м, 2H), 8,04-7,85 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,36-7,14 (м, 1H), 6,17-5,74 (м, 2H), 3,98 (шс, 1H), 3,73-3,56 (м, 1H), 3,54-3,39 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H).

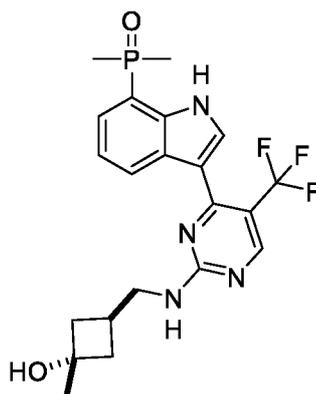
[494] **Вариант реализации 126.** (3-(2-(((3-гидроксициклобутил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **126**)



[495] Соединение **126** (40,84 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,2$.

[496] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,57 (шс, 1H), 8,66-8,40 (м, 2H), 8,19-7,89 (м, 2H), 7,50 (шдд, $J = 7,3, 12,8$ Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 1H), 4,97 (шс, 1H), 3,91 (квинтет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 3,49-3,42 (м, 2H), 2,36-2,23 (м, 2H), 2,04 (тд, $J = 7,6, 14,6$ Гц, 1H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,56 (шд, $J = 8,0$ Гц, 2H).

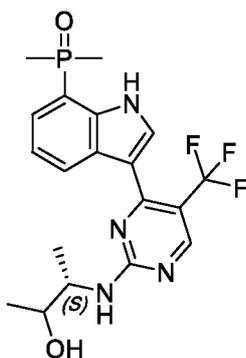
[497] **Вариант реализации 127.** (3-(2-(((транс-3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **127**)



[498] Соединение **127** (22,99 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,2$.

[499] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,57 (шс, 1H), 8,65-8,41 (м, 2H), 8,04-7,89 (м, 2H), 7,50 (шдд, $J = 7,4, 12,7$ Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 3,52-3,40 (м, 2H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,79-1,73 (м, 2H), 1,29-1,16 (м, 3H).

[500] **Вариант реализации 128.** (3-(2-(((2S)-3-гидроксибутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **128**)

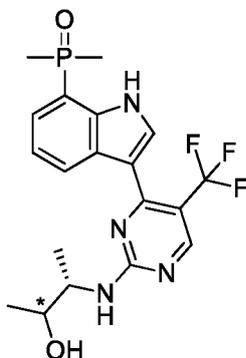


[501] Соединение **128** (103 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,2$.

[502] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,54 (шс, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,3, 13,6$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J = 2,4, 7,7$ Гц, 1H), 4,25 (шс, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 1,95 (с, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,32-1,27 (м, 3H), 1,24 (дд, $J = 3,6, 6,4$ Гц, 3H).

[503] Соединение **128** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 15%; скорость потока: 60 мл/мин) с получением: хирального мономера (соединение **129**) с коротким временем пика и хирального мономера (соединение **130**) с длинным временем пика

[504] **Вариант реализации 129.** Хиральный мономер (соединение **129**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 128



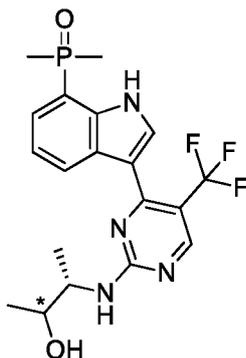
[505] Соединение **129** (36,61 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,2$.

[506] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AS-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): $RT = 2,177$ мин, д.э. = 100%.

[507] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,53 (шс, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 13,6, 7,3$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 7,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,30-4,09 (м, 1H), 3,94 (шс, 1H), 1,93 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,26 (дд, $J = 15,7, 6,7$ Гц, 6H).

[508] **Вариант реализации 130.** Хиральный мономер (соединение **130**) с длинным

временем пика после СЖХ разделения соединения 128

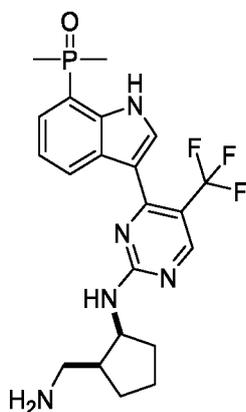


[509] Соединение **130** (17,37 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 427,1$.

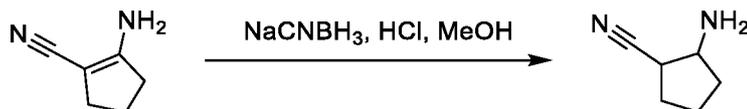
[510] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AS-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): RT = 2,318 мин, д.э. = 87,76%.

[511] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,55 (шс, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 13,6, 6,8$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 7,7, 2,5$ Гц, 1H), 4,34-4,12 (м, 1H), 3,93-3,84 (м, 1H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,33-1,20 (м, 6H).

[512] **Вариант реализации 131.** (3-(2-((цис-2-(аминометил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **131**)



[513] Стадия 1: 2-аминоциклопентан-1-карбонитрил

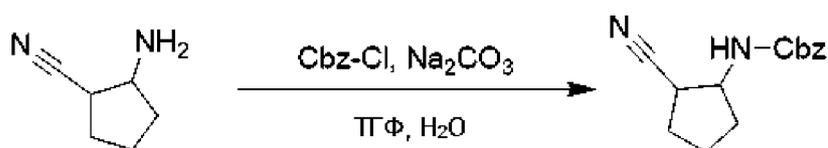


[514] Раствор хлористоводородной кислоты в метаноле (4 М, 10 мл) добавляли к раствору 2-аминоциклопент-1-ен-1-карбонитрила (8,60 г, 79,53 ммоль) в метаноле (50 мл) и затем медленно добавляли цианоборгидрид натрия (10,46 г, 166,45 ммоль) 4 порциями. Во время этого процесса несколько раз добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в метаноле для поддержания значения рН реакционного раствора ниже 7.

Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа при 25 °С. Затем сушили реакционный раствор на ротационном испарителе при пониженном давлении, добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 М, 200 мл) и затем добавляли хлорид натрия (20,00 г); экстрагировали реакционную смесь дихлорметаном (100 мл * 3), объединяли органические фазы и экстрагировали хлористоводородной кислотой (2 М, 50 мл * 3), и объединяли водную фазу хлористоводородной кислоты, и доводили до щелочного значения с помощью водного раствора гидроксида натрия (4 М) при охлаждении на ледяной бане, и затем экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 4); и сушили органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали при пониженном давлении и сушили на ротационном испарителе с получением 2-аминоциклопентан-1-карбонитрила в виде бесцветной жидкости (7,90 г, 71,82 ммоль, выход 90%).

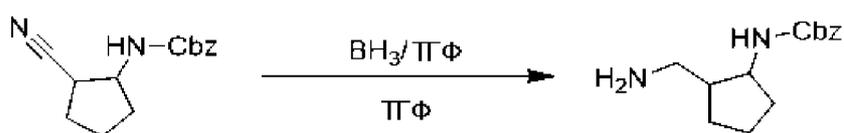
[515] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 3,59-3,46 (м, 1H), 2,88-2,34 (м, 1H), 2,24-2,00 (м, 2H), 1,99-1,48 (м, 4H), 1,47-1,40 (м, 2H).

[516] Стадия 2: бензил-(2-цианоциклопентил)карбамат



[517] Смешанный раствор 2-аминоциклопентан-1-карбонитрила (2,00 г, 18,16 ммоль) и карбоната натрия (3,76 г, 27,23 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и воде (40 мл) по каплям добавляли в бензилхлорформиат (3,41 г, 19,97 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали смесь в течение 12 часов при 25 °С и затем экстрагировали реакционную смесь этилацетатом (40 мл * 3); сушили органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсосом и сушили на ротационном испарителе, и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–50%) с получением бензил-(2-цианоциклопентил)карбамата (3,60 г, 14,75 ммоль, выход 81%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 245,1$.

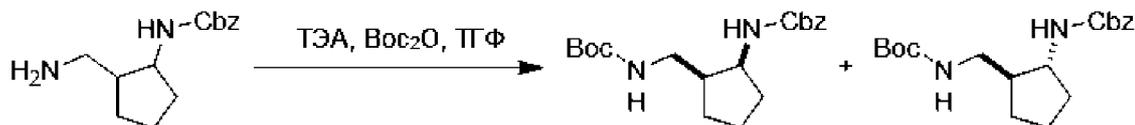
[518] Стадия 3: бензил-(2-(аминометил)циклопентил)карбамат



[519] Раствор бензил-(2-цианоциклопентил)карбамата (3,60 г, 14,75 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли в раствор борана в тетрагидрофуране (1 М, 29,47 мл, 29,47 ммоль) на ледяной бане при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 12 часов при 25 °С. Затем сушили реакционную смесь на ротационном испарителе с получением неочищенного бензил-(2-(аминометил)циклопентил)карбамата (3,90 г) в виде

бесцветной жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 249,1$.

[520] Стадия 4: бензил цис-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамат и бензил транс-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамат



[521] Раствор бензил-(2-(аминометил)циклопентил)карбамата (3,90 г, 15,71 ммоль) и триэтиламина (5 мл, 39,26 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям добавляли в ди-трет-бутилдикарбонат (4,11 г, 18,85 ммоль) на ледяной бане. Перемешивали смесь в течение 12 часов при 25 °С и затем добавляли в реакционную смесь воду (40 мл), и экстрагировали этилацетатом (40 мл * 3); сушили органические фазы над безводным сульфатом натрия, фильтровали с отсосом и сушили на ротационном испарителе, и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–30%) с получением двух эпимеров. При идентификации методом 2D ЯМР соединение с большой полярностью имело транс-конфигурацию.

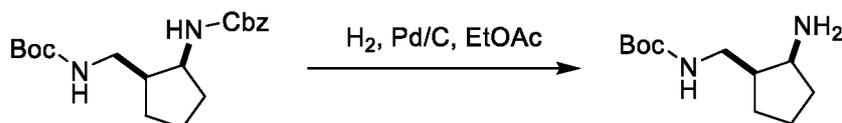
[522] Соединение с небольшой полярностью, полученное первым: бензил-цис-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамат (1,00 г, 2,87 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M-100+H]^+ = 249,1$.

[523] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,41-7,30 (м, 5H), 5,46 (с, 1H), 5,21-5,01 (м, 2H), 4,74 (м, 1H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,11-1,50 (м, 6H), 1,45 (с, 9H), 1,27-1,11 (м, 1H).

[524] Соединение с большой полярностью, полученное позже: бензил-транс-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамат (1,20 г, 3,44 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M-100+H]^+ = 249,1$.

[525] ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,47-7,29 (м, 5H), 5,37 (с, 1H), 5,22-4,98 (м, 2H), 4,76 (м, 1H), 3,80-3,57 (м, 1H), 3,29-2,96 (м, 2H), 2,11-1,98 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 2H), 1,69-1,58 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 10H), 1,37-1,26 (м, 1H).

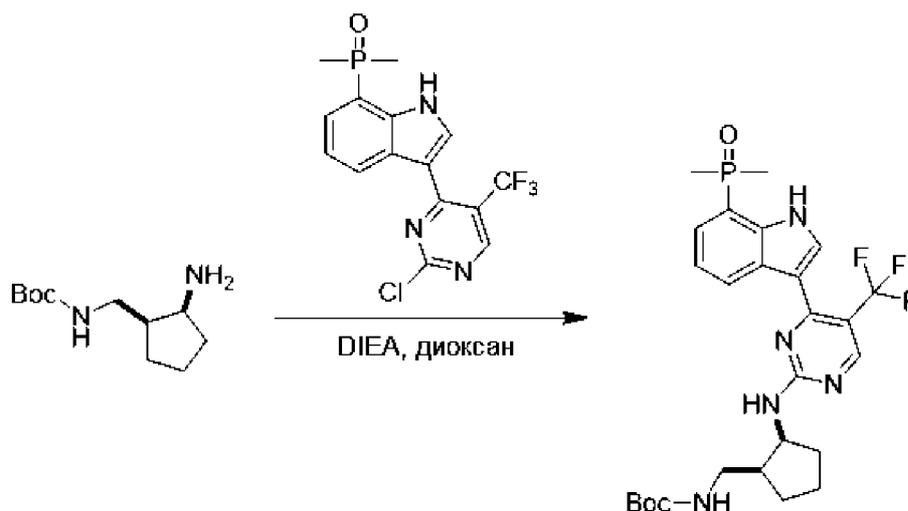
[526] Стадия 5: трет-бутил-цис-((2-аминоциклопентил)метил)карбамат



[527] Раствор бензил-цис-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамата (0,25 г, 0,72 ммоль) в этилацетате

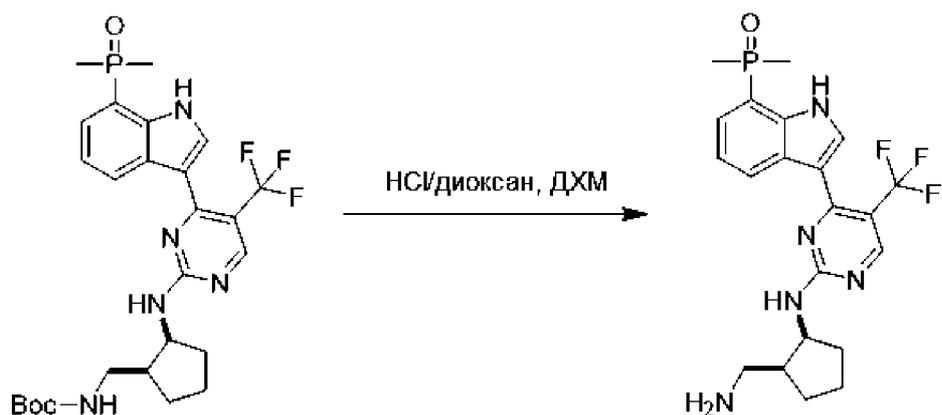
(25 мл) добавляли к влажному палладию на углеводе (содержание 10%, 0,10 г). Перемешивали смесь в атмосфере водорода из баллона при давлении 15 фунтов/кв.дюйм (103,4 кПа) в течение 12 часов при 25 °С. Затем фильтровали реакцию смесь и сушили на ротационном испарителе с получением трет-бутил-цис-((2-аминоциклопентил)метил)карбамата (0,13 г, 0,61 ммоль, выход 85%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 215,1$.

[528] Стадия 6: трет-бутил-((цис-2-((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)метил)карбамат



[529] Трет-бутил-цис-((2-аминоциклопентил)метил)карбамат (0,13 г, 0,61 ммоль) добавляли к раствору (3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (0,21 г, 0,55 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,91 мл, 5,51 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Перемешивали смесь в течение 4 часов при 100 °С; затем сушили реакцию смесь на ротационном испарителе и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (C18, ацетонитрил/вода с градиентом 0–60%) с получением трет-бутил-((цис-2-((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)метил)карбамата (0,23 г, 0,42 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 552,2$.

[530] Стадия 7: (3-(2-((цис-2-(аминометил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид, формиат



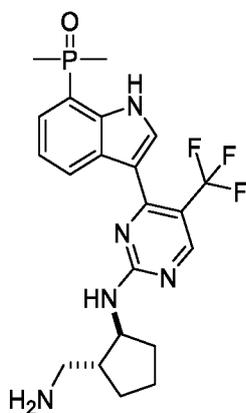
[531] Раствор трет-бутил-((цис-2-((4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)циклопентил)метил)карбамата (35 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли к раствору хлороводорода в диоксане (4 М, 320 мкл, 1,28 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25 °С. Сушили реакционную смесь на ротационном испарителе и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением

(3-(2-((цис-2-(аминометил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (формиат, 14 мг, 31 мкмоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 452,2$.

[532] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,84-8,36 (м, 3H), 8,01 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,65-4,39 (м, 1H), 3,12-2,71 (м, 2H), 2,39-2,13 (м, 2H), 2,03 (с, 1H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 8H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,61-1,44 (м, 1H).

[533] **Вариант реализации 132.** (3-(2-((транс-2-(аминометил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **132**)

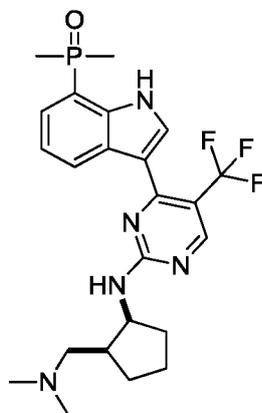
[534] Использовали промежуточное соединение бензил-транс-2-((((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)циклопентил)карбамат в качестве исходного вещества для получения соединения **132** с использованием таких же способов, как описаны выше на стадиях 5, 6 и 7.



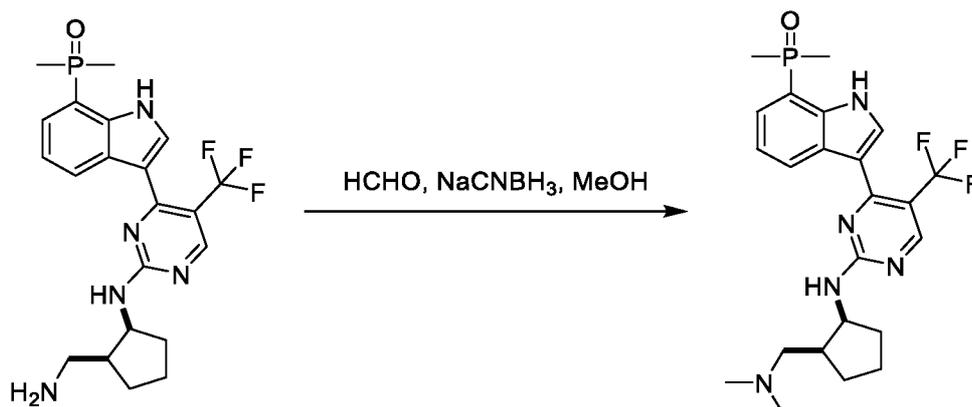
[535] Соединение **132** (формиат, 20 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 452,2$.

[536] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,82-8,25 (м, 3H), 8,07-7,87 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,17-2,68 (м, 2H), 2,36-2,00 (м, 3H), 1,93 (м, 9H), 1,47 (с, 1H).

[537] **Вариант реализации 133.** (3-(2-((цис-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **133**)



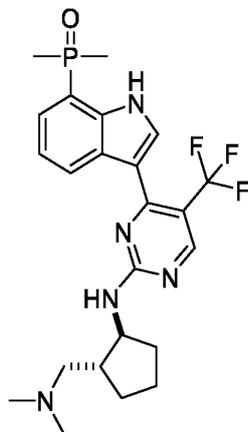
[538] Стадия 1: (3-(2-((цис-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид, формиат



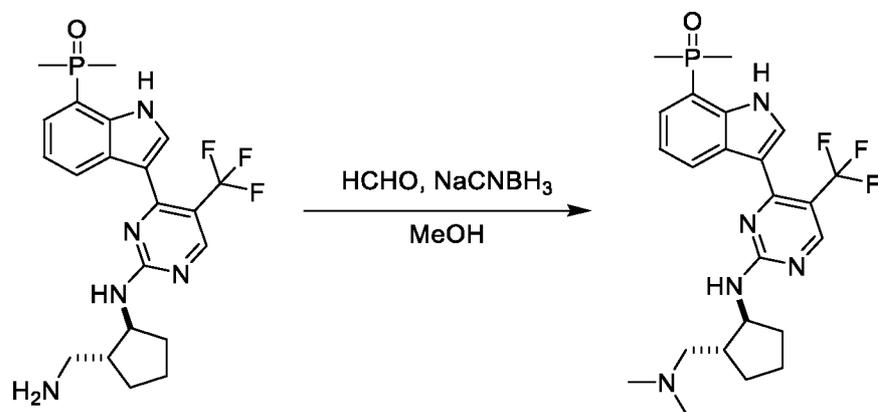
[539] Раствор (3-(2-((цис-2-(аминометил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (130 мг, 0,29 ммоль) и водного раствора формальдегида (содержание 37%, 234 мг, 2,88 ммоль) в метаноле 95 мл добавляли к цианоборгидриду натрия (36 мг, 0,58 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25 °С. Сушили реакционную смесь на ротационном испарителе. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (3-(2-((цис-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (формиат, 20 мг, 0,04 ммоль, выход 14%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,3$.

[540] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,72 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,66-7,31 (м, 2H), 4,47-4,34 (м, 1H), 2,90 (с, 4H), 2,59-2,16 (м, 2H), 2,08-1,91 (м, 12H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,50 (с, 1H).

[541] **Вариант реализации 134.** (3-(2-((транс-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид, формиат (соединение **134**)



[542] Стадия 1:



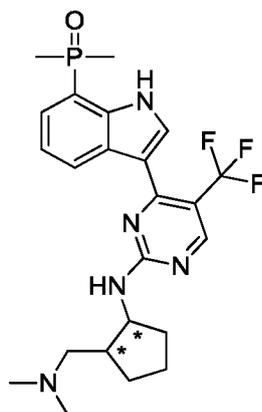
[543] Добавляли цианоборгидрид натрия (36 мг, 0,58 ммоль) к раствору (3-(2-((транс-2-((аминoметил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (130 мг, 0,29 ммоль) и водного раствора формальдегида (содержание 37%, 234 мг, 2,88 ммоль) в метаноле (5 мл). Перемешивали смесь в течение 1 часа при 25 °С. Сушили реакционную смесь на ротационном испарителе. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (3-(2-((транс-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (формиат, 24 мг, 0,05 ммоль, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 480,4$.

[544] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,75-8,24 (м, 3H), 8,14-7,83 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,12 (д, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,20-2,95 (м, 1H), 2,84 (с, 3H), 2,49-2,03 (м, 6H), 2,01-1,77 (м, 10H), 1,42 (м, 1H)

[545] (3-(2-((Транс-2-((диметиламино)метил)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **134**) разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм);

подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением хирального мономерного соединения **135** с коротким временем пика и хирального мономерного соединения **136** с длинным временем пика.

[546] **Вариант реализации 135.** Хиральный мономер (соединение **135**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 134

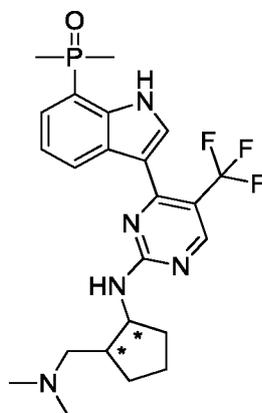


[547] Соединение **135** (41,50 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 480,2$.

[548] Анализ СЖХ (колодка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 4,512 мин, э.и. = 100%

[549] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,53 (с, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,3, 13,6$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J = 2,5, 7,7$ Гц, 1H), 4,26-3,99 (м, 1H), 2,53 (дд, $J = 4,1, 12,2$ Гц, 1H), 2,46-2,02 (м, 10H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,84-1,51 (м, 3H), 1,42 (с, 1H)

[550] **Вариант реализации 136.** Хиральный мономер (соединение **136**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения 134



[551] Соединение **136** (36,26 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 480,3$.

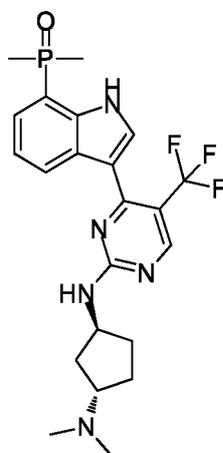
[552] Анализ СЖХ (колодка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы:

фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5 минут, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 6,895 мин, э.и. = 100%

[553] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,74-8,31 (м, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,3, 13,6$ Гц, 1H), 7,34 (дт, $J = 2,5, 7,8$ Гц, 1H), 4,13 (шд, $J = 14,8$ Гц, 1H), 2,56 (с, 1H), 2,49-2,01 (м, 10H), 1,93 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,86-1,55 (м, 3H), 1,45-1,36 (м, 1H)

[554] Со ссылкой на способ синтеза соединения 133, получали следующие соединения:

[555] **Вариант реализации 137.** (3-(2-(((1S,3S)-3-(диметиламино)циклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид, формиат (соединение 137)

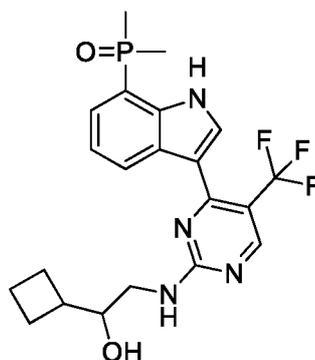


[556] Соединение 137 (52,92 мг, серое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,0$;

[557] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,56 (шд, $J = 11,86$ Гц, 3H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 13,45, 7,21$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J = 7,67, 2,38$ Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 3,62 (шс, 1H), 2,77 (шс, 5H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,25-2,11 (м, 2H), 1,93 (д, $J = 13,45$ Гц, 7H), 1,88-1,69 (м, 2H).

[558] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующие соединения:

[559] **Вариант реализации 138.** (3-(2-((2-циклобутил-2-гидроксиэтил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 138)



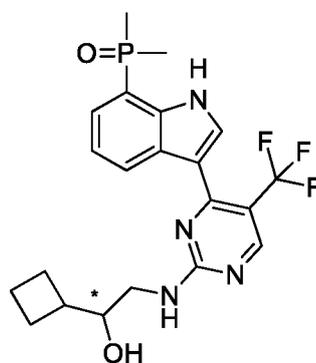
[560] Соединение 138 (50,31 мг, серое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,1$;

[561] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,68-8,41 (м, 2H), 7,92 (шд, $J = 14,6$ Гц, 1H), 7,83-7,64 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,8$ Гц, 1H),

[562] 7,26 (к, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,77 (шд, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,63 (шд, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,20 (тд, $J = 6,5, 12,9$ Гц, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,00-1,60 (м, 12H).

[563] Соединение **138** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL ChiralPak AD (250 * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 45%; скорость потока: 60 мл/мин) с получением требуемого соединения: хирального мономера (соединение **139**) с коротким временем пика и хирального мономера (соединение **140**) с длинным временем пика.

[564] **Вариант реализации 139.** Хиральный мономер (соединение **139**) с коротким временем пика после хирального разделения соединения 138

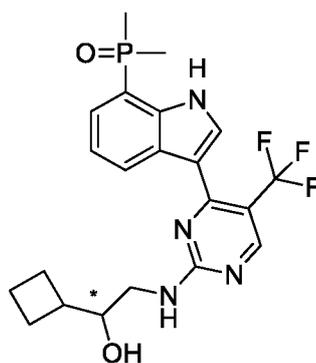


[565] Соединение **139** (25,31 мг, белое твердое вещество), ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,1$;

[566] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $\text{RT} = 6,809$ мин, э.и. = 100%.

[567] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,68-8,41 (м, 2H), 7,92 (шд, $J = 14,6$ Гц, 1H), 7,83-7,64 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,8$ Гц, 1H), 7,26 (к, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,77 (шд, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,63 (шд, $J = 5,1$ Гц, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,20 (тд, $J = 6,5, 12,9$ Гц, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 2,00-1,60 (м, 12H).

[568] **Вариант реализации 140.** Хиральный мономер (соединение **140**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения 138



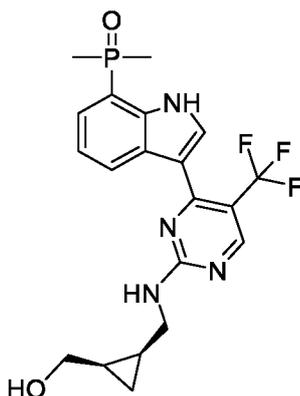
[569] Соединение **140** (25,49 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 453,1$;

[570] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $R_T = 7,460$ мин, э.и. = 100%.

[571] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,74-8,38 (м, 2H), 7,93 (шд, $J = 14,6$ Гц, 1H), 7,83-7,62 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,8$ Гц, 1H), 7,26 (к, $J = 7,1$ Гц, 1H), 4,77 (шд, $J = 4,9$ Гц, 1H), 3,63 (шд, $J = 4,5$ Гц, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 1H), 2,44-2,28 (м, 1H), 1,99-1,63 (м, 12H).

[572] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующее соединение:

[573] **Вариант реализации 141.** (3-(2-(((1S,2R)-2-(гидроксиметил)циклопропил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **141**)



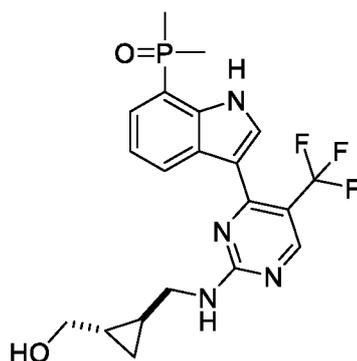
[574] Соединение **141** (3,12 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,2$;

[575] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,70-8,34 (м, 2H), 8,02-7,72 (м, 2H), 7,49 (дд, $J = 7,0, 13,3$ Гц, 1H), 7,27 (шс, 1H), 4,69 (шс, 1H), 3,84-3,58 (м, 4H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,30-1,00 (м, 2H), 0,67 (шс, 1H), 0,19 (шс, 1H).

[576] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующие соединения:

[577] **Вариант реализации 142.** (3-(2-(((транс-2-

(гидроксиметил)циклопропил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **142**)

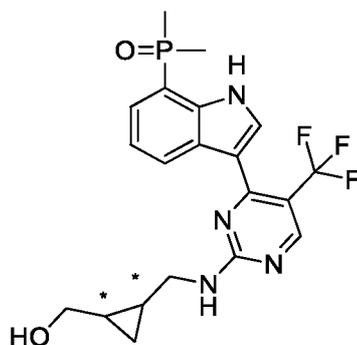


[578] Соединение **142** (39,14 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$.

[579] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,66-8,40 (м, 2H), 8,07-7,86 (м, 1H), 8,07-7,86 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 4H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,01-0,76 (м, 2H), 0,50-0,30 (м, 2H).

[580] Соединение **142** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL ChiralPak AD (250 * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением требуемого соединения: хирального мономера (соединение **143**) с коротким временем пика и хирального мономера (соединение **144**) с длинным временем пика.

[581] **Вариант реализации 143.** Хиральный мономер (соединение **143**) с коротким временем пика после хирального разделения соединения **142**



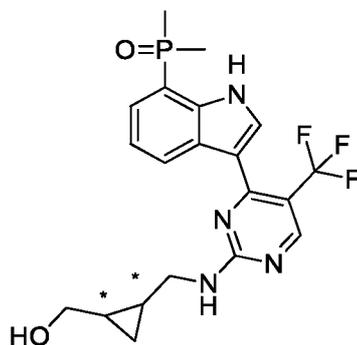
[582] Соединение **143** (13,14 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$;

[583] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 × 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 6,744$ мин, э.и. = 100%.

[584] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,66-8,40 (м, 2H), 8,07-7,86 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,32-7,18 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 3,30-3,19 (м, 4H),

1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,01-0,76 (м, 2H), 0,50-0,30 (м, 2H).

[585] **Вариант реализации 144.** Хиральный мономер (соединение **144**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения 142



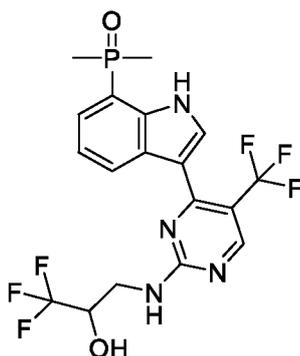
[586] Соединение **144** (9,13 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$;

[587] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 × внутр. диам. 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 7,642 мин, э.и. = 100%.

[588] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,56 (шс, 1H), 8,68-8,39 (м, 2H), 8,10-7,84 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,28 (шт, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,47 (шд, $J = 5,9$ Гц, 1H), 3,27 (шд, $J = 5,3$ Гц, 4H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,07-0,81 (м, 2H), 0,49-0,29 (м, 2H).

[589] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующие соединения:

[590] **Вариант реализации 145.** Диметил-(3-(2-((3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксид (соединение **145**)



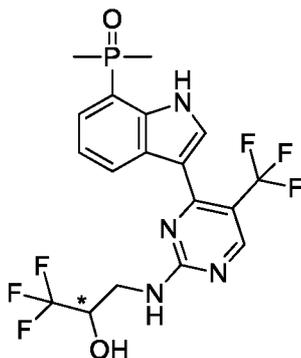
[591] Соединение **145** (82,39 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 467,3$;

[592] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,57 (шс, 1H), 8,69-8,36 (м, 2H), 8,17-7,89 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 13,0, 7,0$ Гц, 1H), 7,33-7,13 (м, 1H), 6,53 (шс, 1H), 4,28 (шс, 1H), 3,87-3,49 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H).

[593] Соединение **145** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250

мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 25%; скорость потока: 60 мл/мин) с получением требуемого соединения: хирального мономера (соединение **146**) с коротким временем пика и хирального мономера (соединение **147**) с длинным временем пика.

[594] **Вариант реализации 146.** Хиральный мономер (соединение **146**) с коротким временем пика после хирального разделения соединения 145

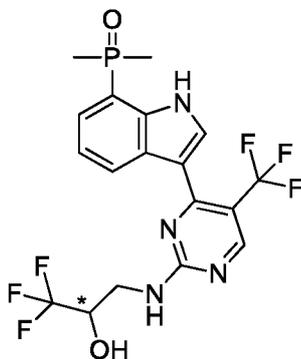


[595] Соединение **146** (18,28 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 467,1$;

[596] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода; и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): $RT = 4,114$ мин; э.и. = 100%.

[597] 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,71-8,40 (м, 2H), 8,19 – 7,88 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 12,8, 7,0$ Гц, 1H), 7,36-7,14 (м, 1H), 6,52 (шт, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,40-4,16 (м, 1H), 3,82-3,67 (м, 1H), 3,58-3,47 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H).

[598] **Вариант реализации 147.** Хиральный мономер (соединение **147**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения 145



[599] Соединение **147** (21,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 467,1$;

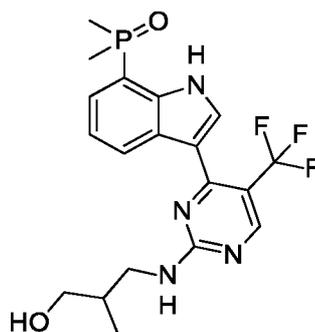
[600] Анализ СЖХ (колонка: ChiralPak AD-3 (150 * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода; и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4,5 минуты, затем выдерживание фазы В при 5% в

течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 4,316 мин; э.и. = 99,20%.

[601] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,69-8,37 (м, 2H), 8,18-7,87 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 13,0, 7,0$ Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 1H), 6,52 (т, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,41-4,19 (м, 1H), 3,84-3,67 (м, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H).

[602] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующие соединения:

[603] **Вариант реализации 148.** (3-(2-((3-гидрокси-2-метилпропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **148**)

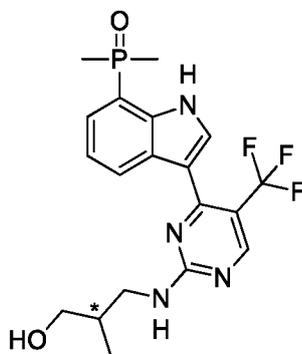


[604] Соединение **148** (68 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,1$;

[605] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,63-8,46 (м, 2H), 7,92 (шс, 2H), 7,49 (дд, $J = 12,9, 7,2$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J = 7,7, 2,3$ Гц, 1H), 4,72-4,35 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,32-3,18 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 0,90 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

[606] Соединение **148** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/метанол; выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением хирального мономерного соединения: хирального мономера (соединение 149) с коротким временем пика и хирального мономера (соединение 150) с длинным временем пика.

[607] **Вариант реализации 149.** Хиральный мономер (соединение **149**) с более коротки временем пика после хирального разделения соединения 148



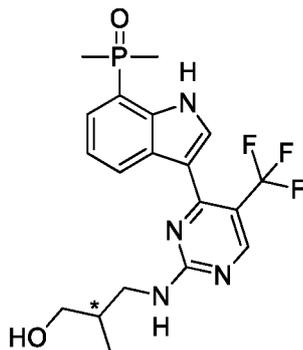
[608] Соединение **149** (27,33 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,1$;

[609] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (100 мм * 4,6 мм * 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/метанол; градиент:

относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): RT = 4,156 мин, э.и. = 100%

[610] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,63-8,46 (м, 2H), 7,92 (шс, 2H), 7,49 (дд, $J = 12,9, 7,2$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J = 7,7, 2,3$ Гц, 1H), 4,72-4,35 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,32-3,18 (м, 2H), 2,01-1,86 (м, 1H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 0,90 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

[611] **Вариант реализации 150.** Хиральный мономер (соединение **150**) с длинным временем пика после хирального разделения соединения 148

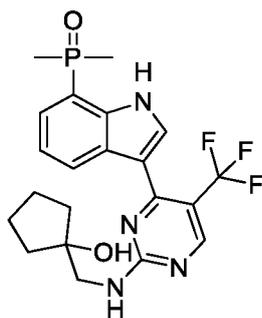


[612] Соединение **150** (25,86 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,1$.

[613] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak IG-3 (100 мм * 4,6 мм * 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/метанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 4 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 2,5 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 2,5 минуты; скорость потока: 2,8 мл/мин): RT = 4,543 мин, э.и. = 99,7%.

[614] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,29-11,87 (м, 1H), 8,64-8,46 (м, 2H), 7,91 (шс, 2H), 7,49 (дд, $J = 12,9, 7,4$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J = 7,5, 2,3$ Гц, 1H), 4,50 (дт, $J = 13,9, 5,2$ Гц, 1H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,32-3,19 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 1H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 0,90 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H).

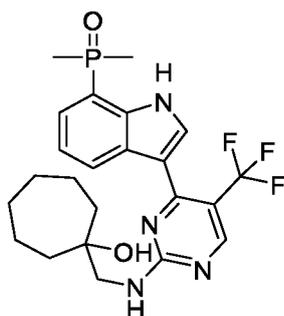
[615] **Вариант реализации 151.** (3-(2-((1-гидроксициклопентил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **151**)



[616] Соединение **151** (32,12 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,2$;

[617] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,73-8,39 (м, 2H), 7,91 (шд, $J = 16,1$ Гц, 1H), 7,71-7,56 (м, 1H), 7,49 (дд, $J = 12,8, 6,8$ Гц, 1H), 7,26 (шд, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,54 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 3,55 (шдд, $J = 15,9, 5,9$ Гц, 2H), 1,80 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,73-1,46 (м, 8H).

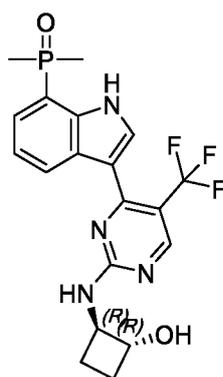
[618] **Вариант реализации 152.** (3-(6-((1-гидроксициклогептил)метил)амино)-3-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 152)



[619] Соединение **152** (74,47 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 481,2$;

[620] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,19 (шс, 1H), 8,67-8,39 (м, 2H), 7,89 (шд, $J = 18,8$ Гц, 1H), 7,63-7,38 (м, 2H), 7,31-7,09 (м, 1H), 4,40 (д, $J = 18,1$ Гц, 1H), 3,49-3,36 (м, 2H), 1,78 (д, $J = 13,55$ Гц, 6H), 1,63-1,24 (м, 12H).

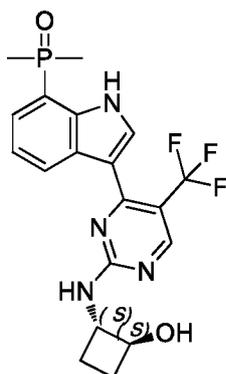
[621] **Вариант реализации 153.** (3-(2-(((1R,2R)-2-гидроксициклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 153)



[622] Соединение **153** (52,51 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 425,2$;

[623] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,70-8,43 (м, 2H), 8,21 (шт, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,91 (шд, $J = 18,8$ Гц, 1H), 7,50 (шдд, $J = 12,6, 7,28$ Гц, 1H), 7,37-7,21 (м, 1H), 5,32 (дд, $J = 11,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,43-4,22 (м, 1H), 4,04 (квинтет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,97 (к, $J = 8,0$ Гц, 2H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,50-1,28 (м, 2H).

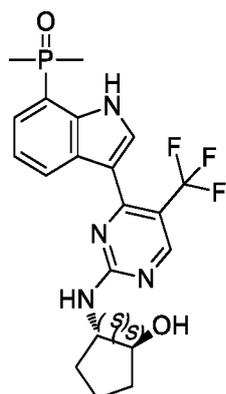
[624] **Вариант реализации 154.** (3-(2-(((1S,2S)-2-гидроксициклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 154)



[625] Соединение **154** (57,90 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 425,1$;

[626] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,75-8,43 (м, 2H), 8,21 (шт, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,92 (шд, $J = 18,8$ Гц, 1H), 7,49 (шдд, $J = 12,7, 7,2$ Гц, 1H), 7,39-7,18 (м, 1H), 5,32 (дд, $J = 11,3, 7,0$ Гц, 1H), 4,42-4,21 (м, 1H), 4,04 (квинтет, $J = 7,5$ Гц, 1H), 1,91-2,05 (м, 2H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,50-1,27 (м, 2H).

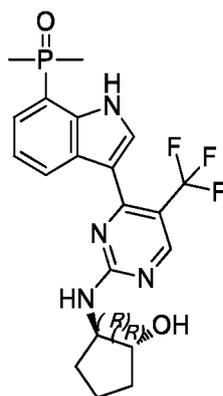
[627] **Вариант реализации 155.** (3-(2-(((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **155**)



[628] Соединение **155** (16,38 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,2$;

[629] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,52 (шс, 1H), 8,67-8,48 (м, 2H), 7,98-7,80 (м, 2H), 7,49 (дд, $J = 12,9, 6,9$ Гц, 1H), 7,26 (тд, $J = 7,6, 2,3$ Гц, 1H), 4,79 (шд, $J = 10,3$ Гц, 1H), 4,25-3,93 (м, 2H), 2,12-1,85 (м, 2H), 1,81 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,66 (шс, 2H), 1,57-1,43 (м, 2H).

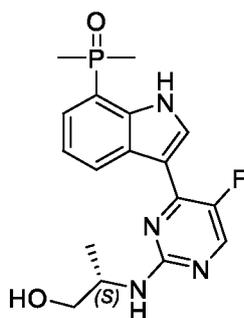
[630] **Вариант реализации 156.** (3-(2-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1-гидроиндол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **156**)



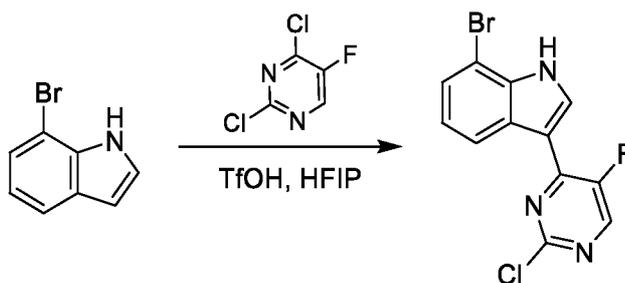
[631] Соединение **156** (19,17 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$;

[632] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,77-8,45 (м, 2H), 8,05-7,82 (м, 2H), 7,58-7,11 (м, 2H), 4,79 (шд, $J = 10,5$ Гц, 1H), 4,29-3,92 (м, 2H), 2,13-1,86 (м, 2H), 1,81 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,67 (шс, 2H), 1,58-1,44 (м, 2H)

[633] **Вариант реализации 157.** (S)-3-(5-фтор-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **157**)

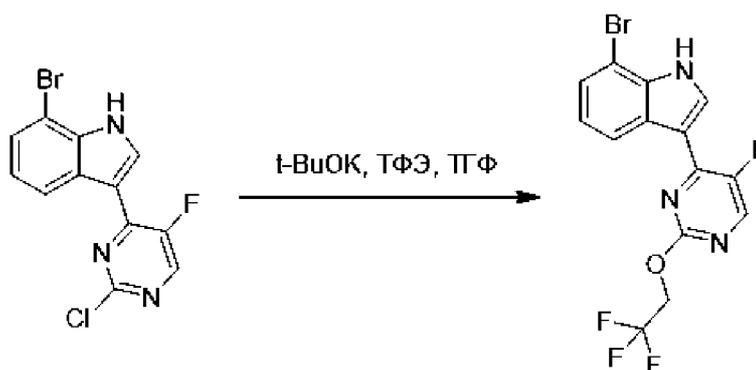


[634] Стадия 1: 7-бром-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индол



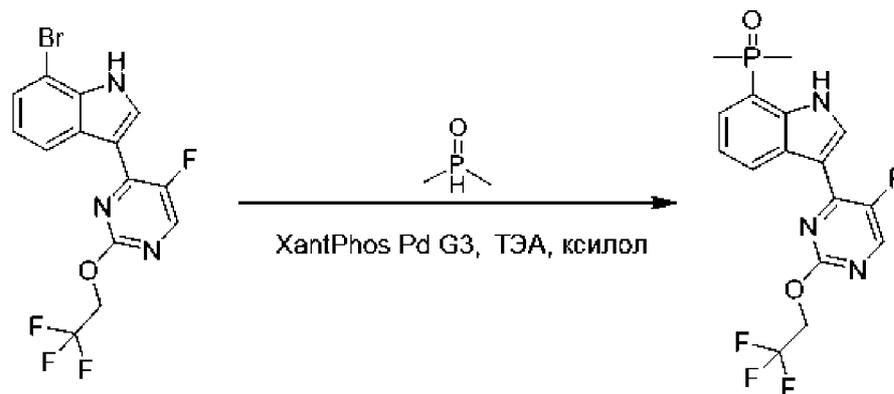
[635] 2,4-Дихлор-5-фторпиримидин (0,85 г, 5,10 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-1H-индола (1,00 г, 5,10 ммоль) в гексафторизопропанол (10 мл) и затем по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (540 мкл, 5,91 ммоль) при 0 °С. Проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 60 °С. Концентрировали смесь и растирали с водой с получением 7-бром-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1-гидроиндола (2,10 г, 4,85 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 326,0$.

[636] Стадия 2: 7-бром-3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол



[637] Тетрагидрофуран (20 мл) и трет-бутоксид калия (0,82 г, 7,35 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индола (1,00 г, 2,45 ммоль) в трифторэтаноле (20 мл) и перемешивали раствор в течение 16 часов при 60 °С. Разбавляли реакционную смесь водой и концентрировали при пониженном давлении для удаления трифторэтанола и тетрагидрофурана. Фильтровали смесь и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индола (0,86 г, 2,16 ммоль, выход 88%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 392,0$.

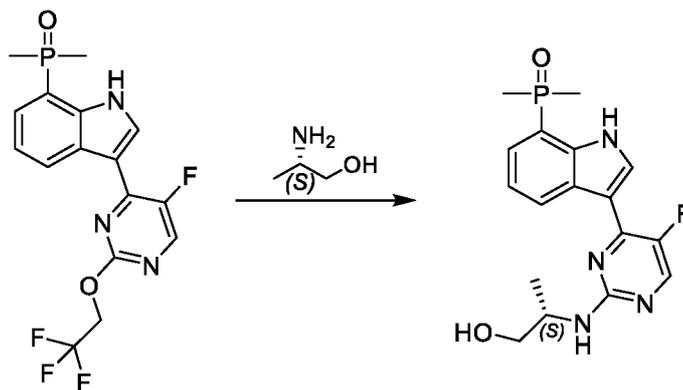
[638] Стадия 3: (3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[639] Триэтиламин (0,37 г, 3,65 ммоль) и диметилфосфиноксид (0,19 г, 2,44 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индола (0,50 г, 1,22 ммоль) в ксилоле (5 мл). Затем в атмосфере азота добавляли аддукт метансульфонато(9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен)(2-амино-1,1-бифенил)палладия (II) с дихлорметаном (60 мг, 0,06 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 140 °С. Очищали смесь колоночной флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан с градиентом 0–18%) с получением (3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (0,43 г, 0,94 ммоль, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 388,0$.

[640] Стадия 4: (S)-(3-(5-фтор-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-

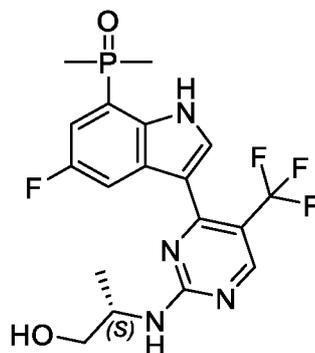
индол-7-ил)диметилфосфиноксид



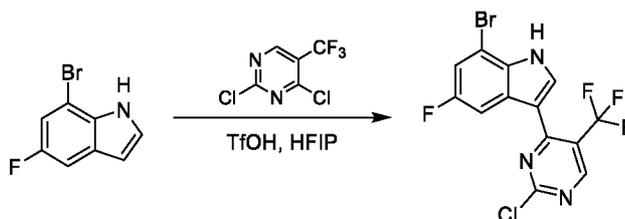
[641] Смесь (3-(5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (100 мг, 0,26 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (500 мкл) перемешивали в течение 16 часов при 145 °С. Очищали смесь препаративной ВЭЖХ с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (16,40 мг, 47 мкмоль, выход 18%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 363,1$;

[642] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 9,02 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J = 4,3$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J = 6,5, 13,6$ Гц, 1H), 7,38 (дт, $J = 2,6, 7,7$ Гц, 1H), 4,29-4,14 (м, 1H), 3,72 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J = 5,5$ Гц, 1H), 1,93 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H), 1,33 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

[643] **Вариант реализации 158.** (S)-(5-фтор-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **158**)



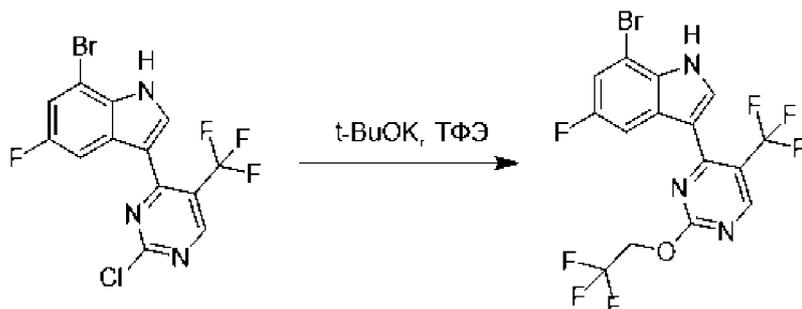
[644] Стадия 1: 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-фтор-1H-индол



[645] 7-Бром-5-фтор-1H-индол (250 мг, 1,17 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (304 мг, 1,40 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (6 мл) и медленно, по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (110 мкл,

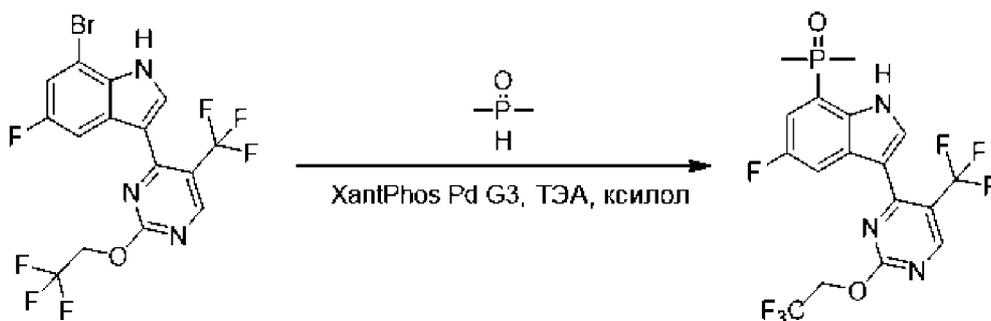
1,28 ммоль) при 0 °С. Нагревали реакционную систему до 60 °С для продолжения реакции в течение 16 часов. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли в реакционный раствор этилацетат (2 мл), из раствора в осадок выпадало твердое вещество, отфильтровывали твердое вещество, собирали и сушили с получением неочищенного 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-фтор-1Н-индола (380 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 394,0$.

[646] Стадия 2: 7-бром-5-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол



[647] 7-Бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-5-фтор-1Н-индол (350 мг, 0,89 ммоль) растворяли в трифторэтаноле (8 мл), добавляли трет-бутоксид калия (299 мг, 2,66 ммоль) при 20 °С и перемешивали в течение 16 часов при 60 °С. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении, добавляли воду (94 мл) и перемешивали в течение 1 часа, из раствора в осадок выпадало твердое вещество, отфильтровывали твердое вещество, собирали и сушили в вакууме с получением неочищенного 7-бром-5-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индола (300 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 458,0$.

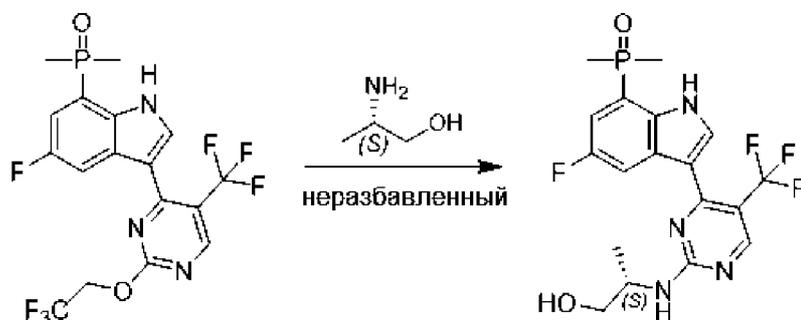
[648] Стадия 3: (5-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[649] 7-Бром-5-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-индол (270 мг, 0,59 ммоль) и диметилфосфиноксид (68 мг, 0,88 ммоль) растворяли в ксилоле (5 мл) и под защитным слоем азота добавляли триэтиламин (410 мкл, 2,95 ммоль)

и аддукт метансульфонато(9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен)(2-амино-1,1-бифенил)палладия (II) с дихлорметаном (31 мг, 30 мкмоль) при 20 °С. Нагревали реакционную систему до 140 °С для продолжения реакции в течение 16 часов. Охлаждали до комнатной температуры и концентрировали, и добавляли в полученный остаток воду (3 мл), и экстрагировали этилацетатом (4 мл * 2). Объединяли органические фазы, сушили над сульфатом магния, и концентрировали с получением неочищенного (5-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (290 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 456,1$.

[650] Стадия 4: (S)-(5-фтор-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

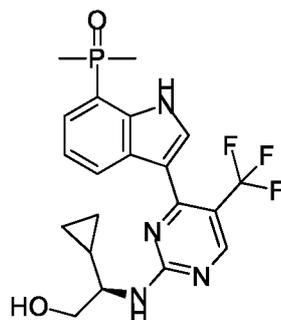


[651] (5-Фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (290 мг, 0,64 ммоль) растворяли в L-аминопропанолe (2 мл, 25,48 ммоль) и нагревали реакционную систему до 100 °С для продолжения реакции в течение 2 часов. Охлаждали до комнатной температуры, концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении, очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(5-фтор-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (97,14 мг, 0,23 ммоль, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 431,1$.

[652] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,63 (шс, 1H), 8,56 (шд, *J* = 10,6 Гц, 1H), 8,52-8,14 (м, 1H), 8,07-7,95 (м, 1H), 7,88-7,61 (м, 1H), 7,54-7,38 (м, 1H), 4,77 (т, *J* = 5,5 Гц, 1H), 4,14 (дт, *J* = 13,1, 6,5 Гц, 1H), 3,58-3,37 (м, 2H), 1,84 (д, *J* = 13,6 Гц, 6H), 1,19 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

[653] Со ссылкой на способ синтеза соединения 80, получали следующие соединения:

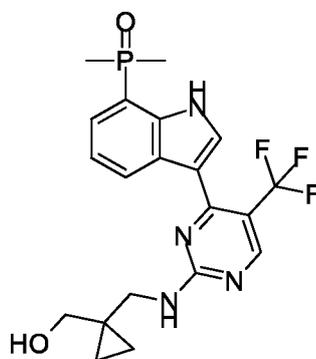
[654] **Вариант реализации 159.** (R)-(3-(2-(((1-циклопропил-2-гидроксиэтил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 159)



[655] Соединение **159** (35,44 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$;

[656] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,53 (шс, 1H), 8,74-8,31 (м, 2H), 8,00-7,86 (м, 1H), 7,79-7,59 (м, 1H), 7,49 (дд, $J = 13,0, 7,3$ Гц, 1H), 7,27 (шд, $J = 6,2$ Гц, 1H), 4,7 (шс, 1H), 3,78 (шс, 1H), 3,66-3,55 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,04 (шс, 1H), 0,52-0,11 (м, 4H).

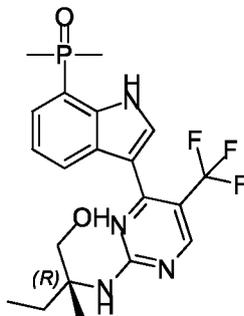
[657] **Вариант реализации 160.** (3-(2-((1-(гидроксиметил)циклопропил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **160**)



[658] Соединение **160** (42,70 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,1$;

[659] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,67-8,40 (м, 2H), 8,01-7,73 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 13,0, 6,5$ Гц, 1H), 7,28 (тд, $J = 7,7, 2,4$ Гц, 1H), 4,59 (шд, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,61-3,43 (м, 4H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 0,59-0,25 (м, 4H).

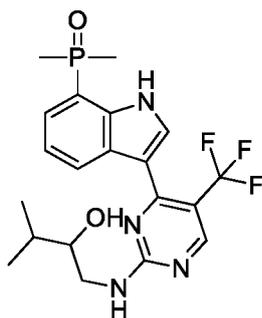
[660] **Вариант реализации 161.** (R)-(3-(2-((1-(гидрокси-2-метилбутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **161**)



[661] Соединение **161** (4,26 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,3$;

[662] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,53 (шс, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,71-7,72 (м, 2H), 7,50 (шдд, $J = 12,8, 7,3$ Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,87 (шс, 1H), 3,67 (шс, 1H), 3,48 (шс, 1H), 1,82 (шд, $J = 13,3$ Гц, 8H), 1,30 (шс, 3H), 0,82 (шт, $J = 7,3$ Гц, 3H).

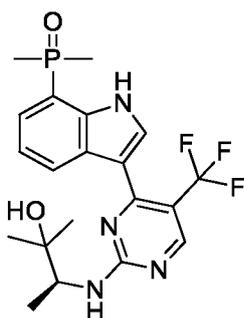
[663] **Вариант реализации 162.** (3-(2-((2-гидрокси-3-метилбутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **162**)



[664] Соединение **162** (3,30 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,1$;

[665] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,71-8,43 (м, 2H), 7,93 (шд, $J = 13,1$ Гц, 1H), 7,82-7,64 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 13,0, 6,5$ Гц, 1H), 7,25 (дт, $J = 14,8, 7,3$ Гц, 1H), 3,58-3,46 (м, 2H), 4,72 (шс, 1H), 3,30 (шд, $J = 5,6$ Гц, 1H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,69 (шд, $J = 6,8$ Гц, 1H), 0,96-0,84 (м, 6H).

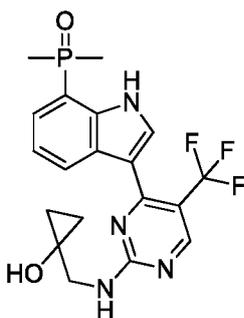
[666] **Вариант реализации 163.** (S)-(3-(2-((3-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **163**)



[667] Соединение **163** (64,21 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 441,2$.

[668] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,67-8,38 (м, 2H), 7,91 (шд, $J = 17,9$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,39-7,22 (м, 2H), 4,49 (шд, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,24-4,08 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,25-1,10 (м, 9H).

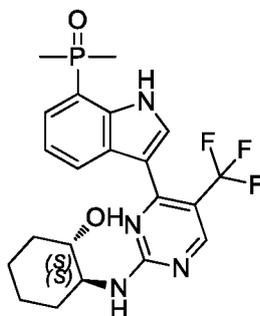
[669] **Вариант реализации 164.** (3-(2-((1-гидроксициклопропил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **164**)



[670] Соединение **164** (32,77 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 425,1$;

[671] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,74-8,40 (м, 2H), 8,00-7,70 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,28 (дт, $J = 1,9, 7,7$ Гц, 1H), 5,47 (шд, $J = 14,3$ Гц, 1H), 3,69-3,53 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 0,58 (шд, $J = 11,4$ Гц, 4H).

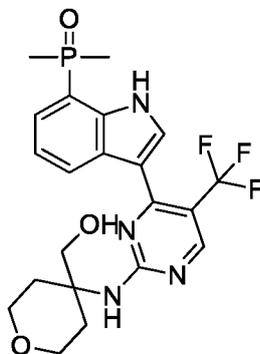
[672] **Вариант реализации 165.** (3-(2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **165**)



[673] Соединение **165** (35,29 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453,1$;

[674] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,74-8,45 (м, 2H), 7,93 (шс, 1H), 7,67 (шд, $J = 7,9$ Гц, 1H), 7,50 (шдд, $J = 7,1, 12,6$ Гц, 1H), 7,26 (шс, 1H), 4,74 (шс, 1H), 3,93-3,54 (м, 2H), 1,96 (шс, 2H), 1,82 (шд, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,67 (шс, 2H), 1,25 (шс, 4H).

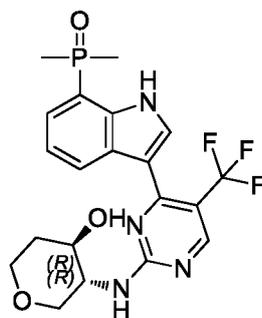
[675] **Вариант реализации 166.** (3-(2-((4-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **166**)



[676] Соединение **166** (19,03 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 469,2$;

[677] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,51 (шс, 1H), 8,80-7,67 (м, 3H), 7,58-7,16 (м, 3H), 4,83 (шс, 1H), 3,79-3,56 (м, 6H), 2,28 (шс, 2H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,64 (шс, 2H).

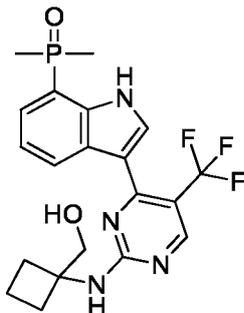
[678] **Вариант реализации 167.** (3-(2-((3R,4R)-4-гидрокси-тетрагидро-2H-пиран-3-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **167**)



[679] Соединение **167** (52,41 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,2$;

[680] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,74-8,40 (м, 2H), 8,01-7,87 (м, 1H), 7,74 (шдд, $J = 7,9, 18,4$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 13,0$ Гц, 1H), 7,33-7,21 (м, 1H), 5,02 (шс, 1H), 4,02-3,79 (м, 3H), 3,68 (шд, $J = 8,3$ Гц, 1H), 3,36-3,28 (м, 1H), 3,10 (шт, $J = 10,3$ Гц, 1H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,59-1,42 (м, 1H).

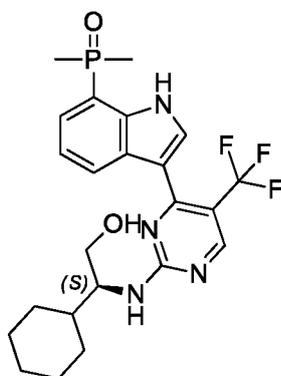
[681] **Вариант реализации 168.** (3-(2-((1-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **168**)



[682] Соединение **168** (57,14 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 439,2$;

[683] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,52 (шд, $J = 16,3$ Гц, 1H), 8,81-8,13 (м, 2H), 7,99-7,74 (м, 2H), 7,49 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,26 (шт, $J = 6,9$ Гц, 1H), 4,87 (шс, 1H), 3,72 (шд, $J = 11,1$ Гц, 2H), 2,40-2,06 (м, 4H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 8H).

[684] **Вариант реализации 169.** (S)-(3-(2-((1-циклогексил-2-гидроксиэтил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **169**)

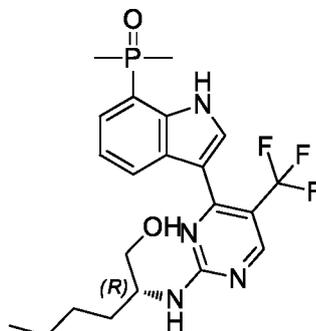


[685] Соединение **169** (71,56 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 481,2$;

[686] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,75-8,36 (м, 2H), 8,00-7,83 (м,

1H), 7,65-7,43 (м, 2H), 7,34-7,17 (м, 1H), 4,63 (шс, 1H), 4,09-3,94 (м, 1H), 3,64-3,51 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 1H), 1,88-1,54 (м, 12H), 1,27-0,96 (м, 5H).

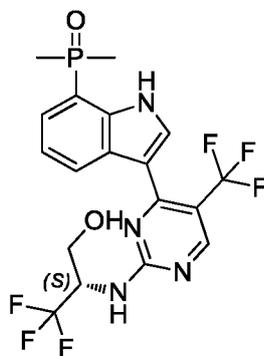
[687] **Вариант реализации 170.** (R)-(3-(2-((1-гидроксигексан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **170**)



[688] Соединение **170** (70,30 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,2$;

[689] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,70-8,37 (м, 2H), 8,00-7,83 (м, 1H), 7,67-7,43 (м, 2H), 7,26 (к, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,74 (шс, 1H), 4,09 (шдд, $J = 6,1, 14,4$ Гц, 1H), 3,47 (шдд, $J = 5,1, 10,4$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,66 (шд, $J = 5,0$ Гц, 1H), 1,56-1,44 (м, 1H), 1,42-1,20 (м, 4H), 0,86 (шд, $J = 6,8$ Гц, 3H).

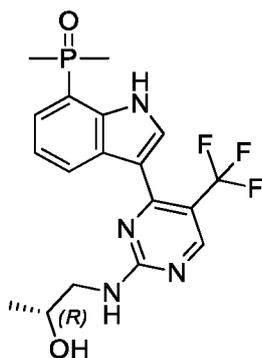
[690] **Вариант реализации 171.** (S)-диметил-(3-(2-((1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксид (соединение **171**)



[691] Соединение **171** (18,89 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 467,1$;

[692] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,70 (шс, 1H), 8,90-8,33 (м, 3H), 8,17-7,96 (м, 1H), 7,61 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,37 (шд, $J = 6,0$ Гц, 1H), 5,34 (шс, 1H), 5,17-5,01 (м, 1H), 3,99-3,73 (м, 2H), 1,91 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H).

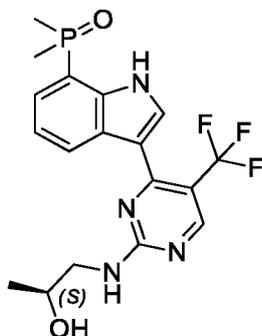
[693] **Вариант реализации 172.** (R)-(3-(2-((2-гидроксипропил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **172**)



[694] Соединение **172** (57,27 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 413,1$;

[695] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,53 (шс, 1H), 8,67-8,42 (м, 2H), 8,01-7,73 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 2,3, 7,6$ Гц, 1H), 4,84-4,70 (м, 1H), 3,88 (шд, $J = 5,5$ Гц, 1H), 3,34 (шд, $J = 2,0$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,11 (д, $J = 6,2$ Гц, 3H).

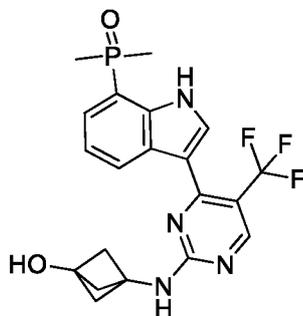
[696] **Вариант реализации 173.** (S)-3-(2-((2-(2-(диметилфосфиноксид)фенил)индол-5-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **173**)



[697] Соединение **173** (48,95 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 413,1$;

[698] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,53 (шс, 1H), 8,67-8,39 (м, 2H), 7,98-7,73 (м, 2H), 7,50 (дд, $J = 7,3, 12,9$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 2,1, 7,7$ Гц, 1H), 4,85-4,76 (м, 1H), 3,88 (шд, $J = 5,8$ Гц, 1H), 3,34 (шд, $J = 6,4$ Гц, 2H), 1,82 (д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,11 (д, $J = 6,1$ Гц, 3H)

[699] **Вариант реализации 174.** (3-(2-(((3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **174**)

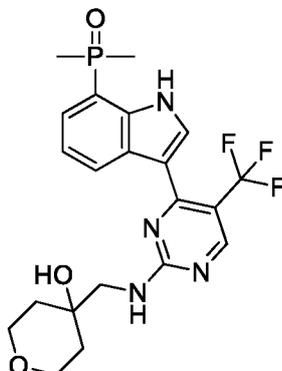


[700] Соединение **174** (9,33 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 437,1$;

[701] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,51 (шс, 1H), 8,71-8,47 (м, 2H), 8,39-8,05 (м, 1H), 7,99-7,71 (м, 1H), 7,50 (шдд, $J = 7,1, 12,6$ Гц, 1H), 7,38-7,17 (м, 1H), 6,20 (шс, 1H), 2,13

(шд, $J = 19,3$ Гц, 6H), 1,82 (шд, $J = 13,4$ Гц, 6H)

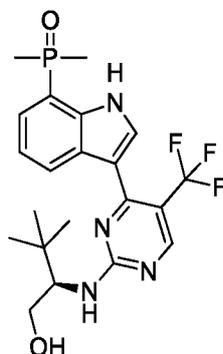
[702] **Вариант реализации 175.** (3-(2-((4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 175)



[703] Соединение 175 (48,79 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 469,1$;

[704] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,70-8,41 (м, 2H), 7,93 (шд, $J = 18,1$ Гц, 1H), 7,77-7,60 (м, 1H), 7,50 (дд, $J = 7,1, 12,9$ Гц, 1H), 7,28 (дт, $J = 2,1, 7,6$ Гц, 1H), 4,70 (шд, $J = 13,0$ Гц, 1H), 3,65-3,46 (м, 6H), 1,82 (д, $J = 13,4$ Гц, 6H), 1,67-1,38 (м, 4H)

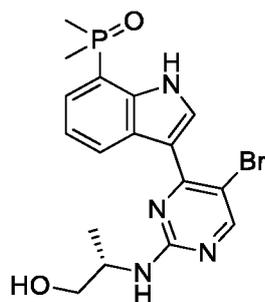
[705] **Вариант реализации 176.** (R)-3-(2-((1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфин (соединение 176)



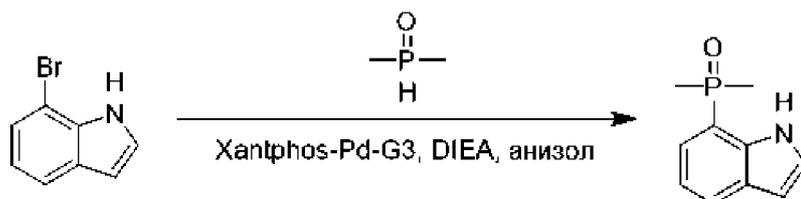
[706] Соединение 176 (47,40 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 455,1$;

[707] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,48-8,63 (м, 2H), 7,93 (шс, 1H), 7,49 (дд, $J = 13,55, 7,03$ Гц, 1H), 7,32 (тд, $J = 7,65, 2,51$ Гц, 1H), 4,39-4,19 (м, 1H), 3,91 (дд, $J = 11,42, 3,39$ Гц, 1H), 3,75-3,56 (м, 1H), 1,91 (д, $J = 13,55$ Гц, 6H), 1,02 (с, 9H).

[708] **Вариант реализации 177.** (S)-3-(5-бром-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 177)

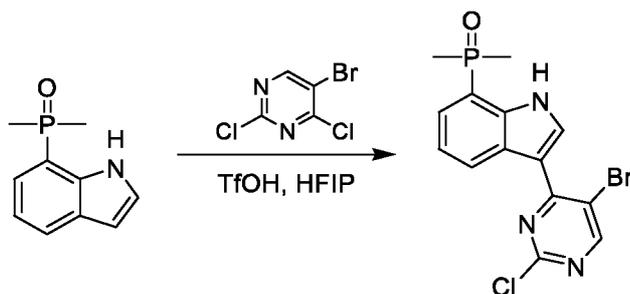


[709] Стадия 1: (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



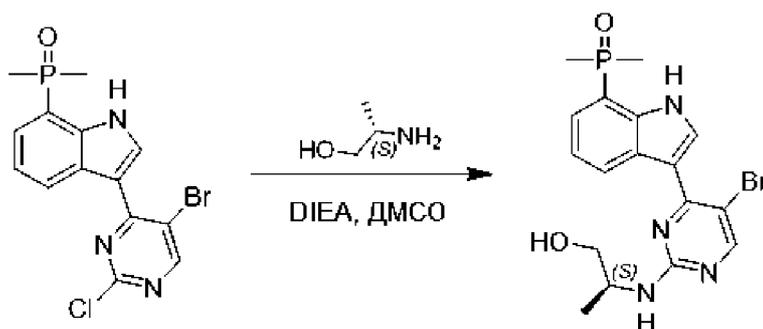
[710] 7-Бром-1H-индол (5,00 г, 25,50 ммоль), аддукт дихлор[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-дифенил]палладия (II) с метилмезилатом (2,60 г, 2,50 ммоль), диизопропилэтиламин (16,48 г, 127,52 ммоль) и диметилфосфиноксид (3,98 г, 51,01 ммоль) добавляли в анизол (50 мл) под защитным слоем азота и затем перемешивали смесь в течение 16 часов при 145 °С. Сушили реакционную смесь на ротационном испарителе и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–25%) с получением (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества (чистота 80%, 4,50 г, 23,30 ммоль, выход 73%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 194,1$.

[711] Стадия 2: (3-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[712] При 15 °С добавляли трифторметансульфовую кислоту (260 мг, 1,71 ммоль) к раствору (1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (300 мг, 1,55 ммоль) и 2,4-дихлор-5-бромпиримидина (530 мг, 2,33 ммоль) в гексафторизопропанол (3 мл). Перемешивали раствор в течение 16 часов при 60 °С. Растирали раствор с этилацетатом с получением (3-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде желтого твердого вещества (500 мг, 1,30 ммоль, выход 84%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 386,0$.

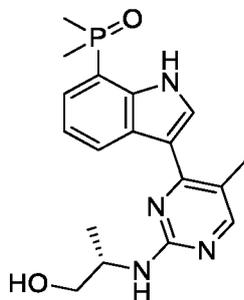
[713] Стадия 3: (S)-(3-(5-бром-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



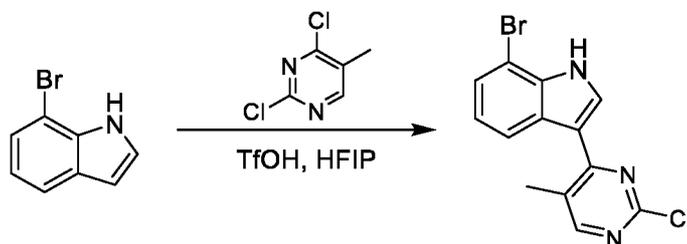
[714] При нормальной температуре добавляли (S)-2-амино-1-пропанол (0,03 г, 0,39 ммоль) и диизопропилэтиламин (230 мкл, 1,30 ммоль) к раствору (3-(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (0,10 г, 0,26 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(3-(5-бром-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (25,49 мг, 59 мкмоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 425,1$;

[715] 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,92-8,30 (м, 3H), 7,49 (дд, $J = 6,6, 12,9$ Гц, 1H), 7,27 (дт, $J = 2,3, 7,7$ Гц, 1H), 7,17-6,88 (м, 1H), 4,76 (шс, 1H), 4,03 (шс, 1H), 3,59-3,47 (м, 2H), 1,81(д, $J = 13,5$ Гц, 6H), 1,18 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

[716] **Вариант реализации 178.** (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 178)



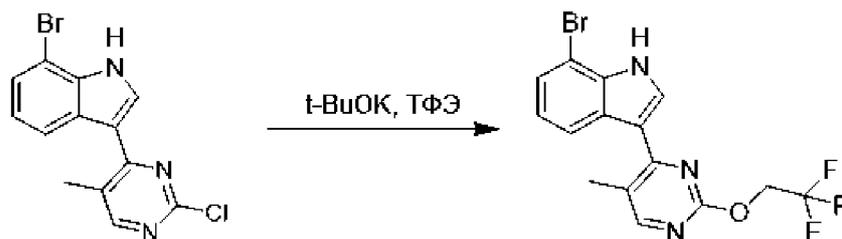
[717] Стадия 1: 7-бром-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол



[718] При 25 °С добавляли трифторметансульфовую кислоту (0,84 г, 5,61 ммоль) к раствору 7-броминдола (1,00 г, 5,10 ммоль) и 2,4-дихлор-5-метилпиримидина (1,00 г, 6,12 ммоль) в гексафторизопропанол (10 мл). Перемешивали раствор в течение 16 часов при 60 °С. Растирали реакционный раствор с этилацетатом (20 мл) и фильтровали с получением 7-бром-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индола (1,80 г, 5,10 ммоль,

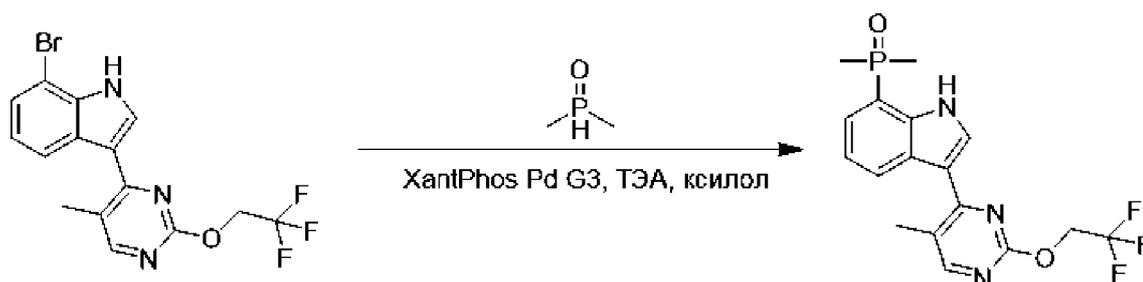
выход 98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 322,0$.

[719] Стадия 2: 7-бром-3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол



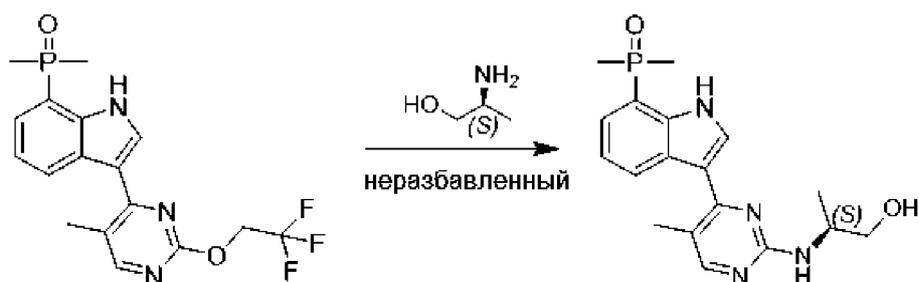
[720] При 0 °С добавляли трет-бутоксид калия (1,04 г, 9,30 ммоль) к раствору 7-бром-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индола (1,00 г, 3,10 ммоль) в трифторэтаноле (10 мл). Перемешивали раствор в течение 16 часов при 60 °С. Растирали раствор с этилацетатом (20 мл) и фильтровали с получением неочищенного 7-бром-3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индола (1,60 г) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 386,0$.

[721] Стадия 3: диметил-(3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксид



[722] В атмосфере водорода добавляли раствор 7-бром-3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индола (297 мг, 0,77 ммоль), диметилфосфиноксида (119 мг, 1,54 ммоль) и триэтиламина (536 мкл, 3,85 ммоль) в ксилоле (3 мл) к аддукту метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-дифенил]палладия (II) с дихлорметаном (80 мг, 0,08 ммоль). Перемешивали реакционный раствор в течение 16 часов при 140 °С. Концентрировали смесь с получением неочищенного продукта. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/петролейный эфир с градиентом 0–20%) с получением а диметил-(3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксида в виде белого твердого вещества (чистота 80%, 300 мг, 0,63 ммоль, выход 81%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 384,1$.

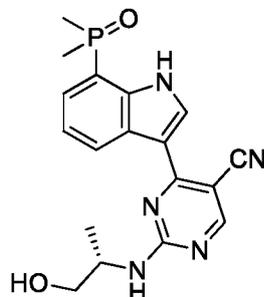
[723] Стадия 4: (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



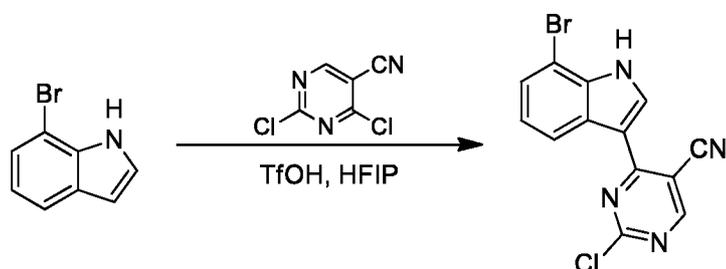
[724] Смешанный раствор диметил-(3-(5-метил-2-(2,2,2-трифторэтоксипиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксида (чистота 80%, 300 мг, 0,63 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (0,65 г, 8,61 ммоль) перемешивали в течение 3 часов при 100 °С. Разбавляли раствор водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3), и сушили органические фазы на ротационном испарителе с получением остатка. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества (17,18 мг, 47 мкмоль, выход 8%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 359,2$;

[725] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,42 (шс, 1H), 8,78 (шд, *J* = 7,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55-7,18 (м, 2H), 6,44 (шд, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,55-3,51 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,81 (д, *J* = 13,4 Гц, 6H), 1,18 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

[726] **Вариант реализации 179.** (S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (соединение 179)



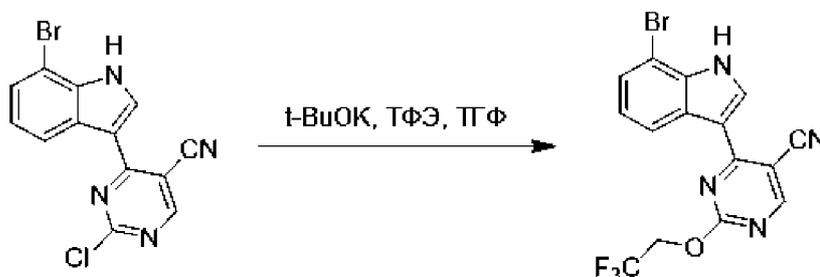
[727] Стадия 1: получение 4-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-хлорпиримидин-5-карбонитрила



[728] 7-Бром-1H-индол (700 мг, 3,57 ммоль) растворяли в гексафторизопропанол (14 мл); затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин-5-карбонитрил (932 мг, 5,36 ммоль), добавляли трифторметансульфовую кислоту (589 мг, 3,93 ммоль) при 0 °С и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 60 °С. После завершения реакции

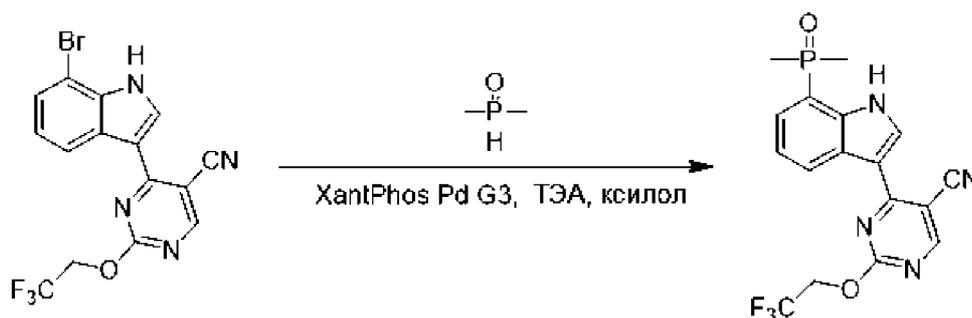
сушили реакционный раствор на ротационном испарителе и растирали с этилацетатом (5 мл) с получением 4-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-хлорпиримидин-5-карбонитрила (950 мг, 2,75 ммоль, выход 77%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 333,0$.

[729] Стадия 2: получение 4-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрила



[730] 4-(7-Бром-1H-индол-3-ил)-2-хлорпиримидин-5-карбонитрил (500 мг, 1,44 ммоль) растворяли в трифторэтаноле (5 мл) и тетрагидрофуране (1 мл); затем добавляли трет-бутоксид калия (484 мг, 4,32 ммоль) и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 60 °С. После завершения реакции сушили реакционный раствор на ротационном испарителе; затем растирали неочищенный продукт с водой (5 мл) с получением 4-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрила (400 мг, 0,98 ммоль, выход 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 398,8$.

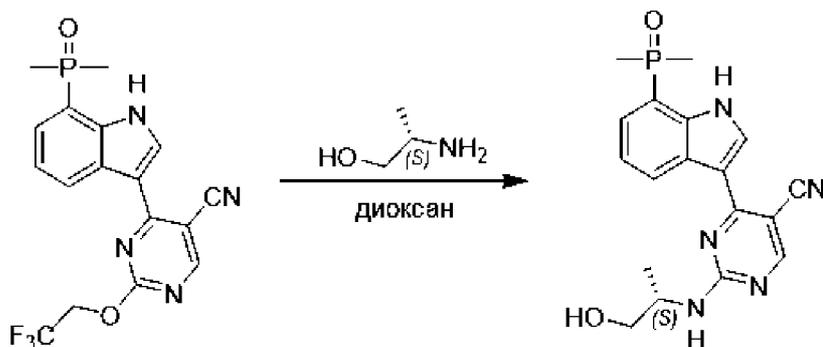
[731] Стадия 3: получение 4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрила



[732] В перчаточном боксе растворяли 4-(7-бром-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрил (350 мг, 0,87 ммоль) в ксилоле (3,5 мл); затем добавляли диметилфосфиноксид (136 мг, 1,75 ммоль), триэтиламин (267 мг, 2,64 ммоль) и аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-дифенил]палладия (II) с дихлорметаном (84 мг, 0,09 ммоль) и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 145 °С. После завершения реакции сушили реакционный раствор на ротационном испарителе для удаления растворителя и очищали

остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан с градиентом 0–5%) с получением 4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрила (чистота 70%, 300 мг, 0,52 ммоль, выход 60%) в виде твердого вещества янтарного цвета. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 395,1$.

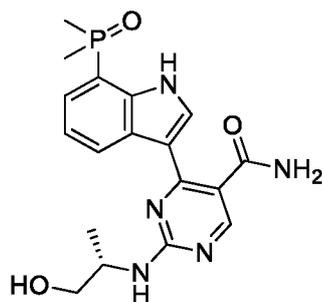
[733] Стадия 4: получение (S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила



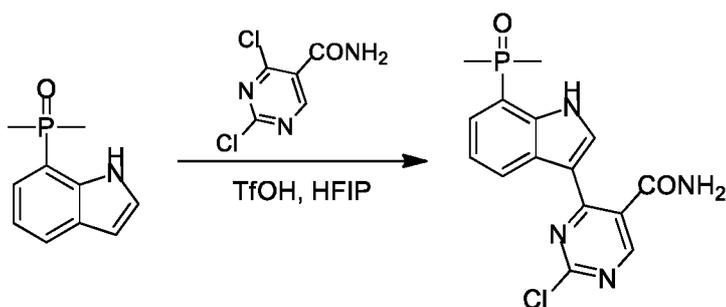
[734] 4-(7-(Диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-5-карбонитрил (чистота 70%, 100 мг, 0,18 ммоль) растворяли в диоксане (1 мл); затем добавляли (S)-2-аминопропан-1-ол (133 мг, 1,77 ммоль) и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 100 °С. После завершения реакции сушили реакционный раствор на ротационном испарителе и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (33 мг, 0,09 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 370,1$.

[735] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,73 (шс, 1 H), 8,95-8,54 (м, 3 H), 8,06-7,83 (м, 1 H), 7,53 (дд, $J = 12,80, 7,28$ Гц, 1 H), 7,37-7,25 (м, 1 H), 4,82 (дт, $J = 10,73, 5,55$ Гц, 1 H), 4,32-4,03 (м, 1 H), 3,63-3,39 (м, 2 H), 1,81 (д, $J = 13,30$ Гц, 6 H), 1,21 (дд, $J = 16,06, 6,78$ Гц, 3 H).

[736] **Вариант реализации 180.** (S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид (соединение **180**)

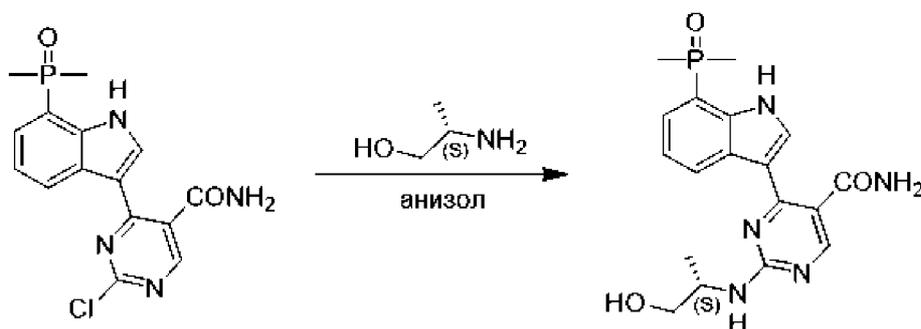


[737] Стадия 1: получение 2-хлор-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



[738] (1H-Индол-7-ил)диметилфосфиноксид (200 мг, 0,83 ммоль) растворяли в гексафторизопропанолe (2 мл); затем добавляли 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксамид (170 мг, 0,91 ммоль), добавляли трифторметансульфовую кислоту (140 мг, 0,91 ммоль) при 0 °С и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 60 °С. После завершения реакции сушили реакционный раствор на ротационном испарителе и растирали с этилацетатом (5 мл) с получением неочищенного 2-хлор-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (600 мг) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 349,1$.

[739] Стадия 2: получение ((S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида

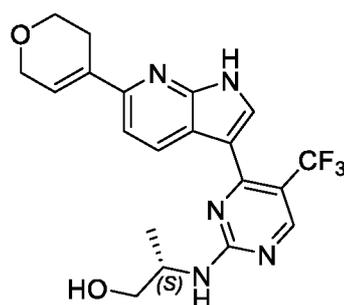


[740] 2-Хлор-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (чистота 35%, 600 мг, 0,60 ммоль) растворяли в анизолe (2 мл); затем добавляли (S)-2-аминопропан-1-ол (452 мг, 6,02 ммоль) и проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 145 °С. После завершения реакции сушили реакционный раствор на ротационном испарителе и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением ((S)-4-(7-(диметилфосфорил)-1H-индол-3-ил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамида (33,77 мг, 87 мкмоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 388,1$.

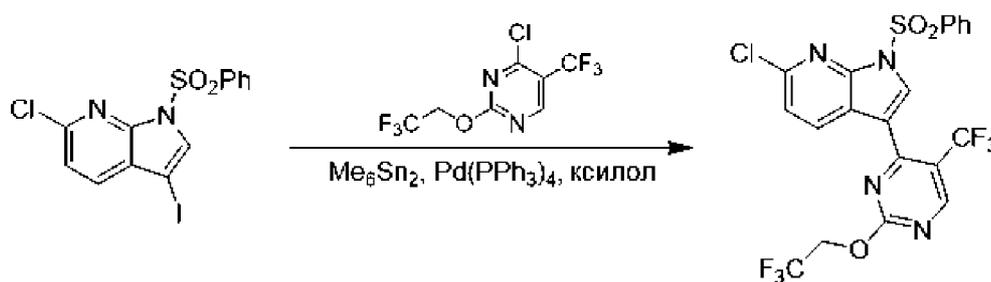
[741] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,76-11,02 (м, 1 H), 8,67 (шс, 1 H), 8,20 (с, 1 H), 8,01 (с, 1 H), 7,79 (шс, 1 H), 7,53-7,36 (м, 2 H), 7,24 (тд, *J* = 7,65, 2,3 Гц, 1 H), 7,02 (шс, 1 H), 4,74 (т, *J* = 5,5 Гц, 1 H), 4,10 (шс, 1 H), 3,54 (дт, *J* = 10,5, 5,4 Гц, 1 H), 3,39 (шд, *J* = 4,8 Гц, 1 H), 1,80 (д, *J* = 13,3 Гц, 6 H), 1,19 (д, *J* = 6,5 Гц, 3 H).

[742] **Вариант реализации 181.** (S)-2-((4-(6-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-

пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол
(соединение **181**)

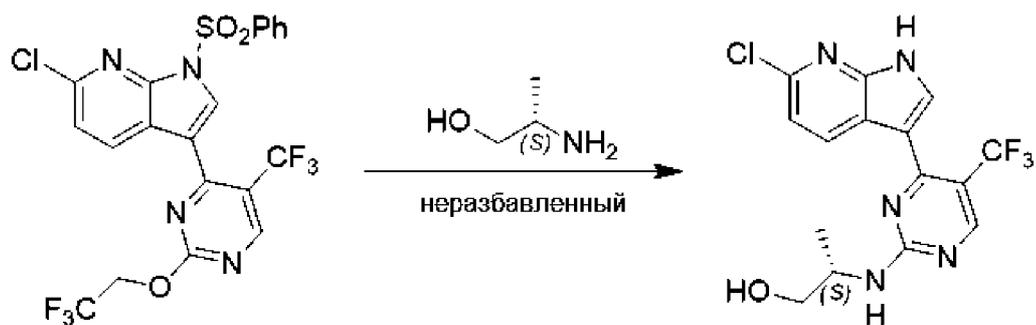


[743] Стадия 1: 6-хлор-1-(бензолсульфонил)-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



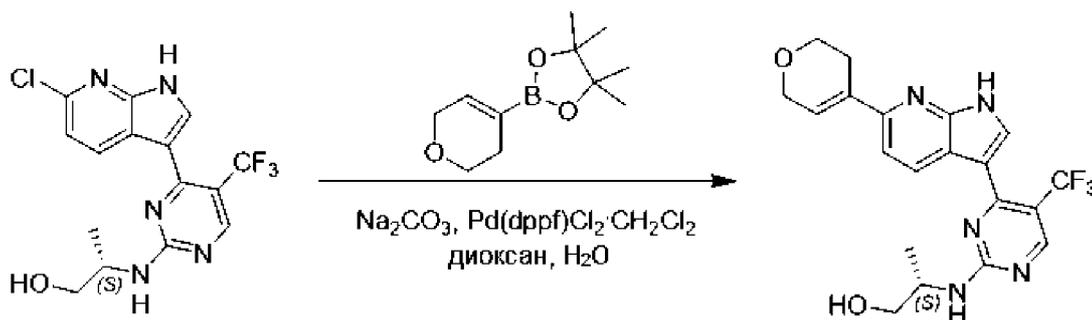
[744] 6-Хлор-3-иод-1-(бензолсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (5,00 г, 11,94 ммоль) добавляли в ксилол (50 мл); затем добавляли 4-хлор-2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин (3,35 г, 11,94 ммоль) и гексаметилдистаннан (5,09 г, 15,53 ммоль); и затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (1,38 г, 1,19 ммоль) в атмосфере азота. Проводили реакцию при перемешивании в течение 2 часов при 100 °С, затем при 140 °С в течение 16 часов. После завершения реакции в органические фазы добавляли фторид калия (5 г), перемешивали в течение 1 часа при 25 °С, концентрировали и смешивали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–10%) с получением 6-хлор-1-(бензолсульфонил)-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (3,74 г, 6,92 ммоль, выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 537,0$.

[745] Стадия 2: (S)-2-((4-(6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол



[746] 6-Хлор-1-(бензолсульфонил)-3-(2-(2,2,2-трифторэтоксид)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин (2,00 г, 3,35 ммоль) добавляли в (*S*)-2-аминопропан-1-ол (10 мл). Затем перемешивали смесь в течение 16 часов при 145 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, метанол/дихлорметан с градиентом 0–5%) с получением (*S*)-2-((4-(6-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола (1,02 г, 2,31 ммоль, выход 69%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 372,1$.

[747] Стадия 3: (*S*)-2-((4-(6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол

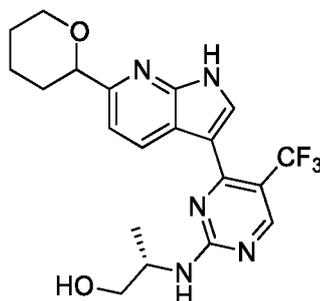


[748] (*S*)-2-((4-(6-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол (200 мг, 0,48 ммоль) добавляли в 1,4-диоксан (2 мл); добавляли H₂O (40 мкл), карбонат натрия (154 мг, 1,45 ммоль) и пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-бороновой кислоты (153 мг, 0,73 ммоль); затем добавляли смесь дихлорида 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия с дихлорметаном (20 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота и перемешивали смесь в течение 16 часов при 100 °С. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-2-((4-(6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола (54,86 мг, 0,13 ммоль, выход 27%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 420,2$.

[749] 1Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,82-8,46 (м, 2Н), 7,97 (с, 1Н), 7,47 (шд, $J = 8,5$ Гц, 1Н), 6,70 (шс, 1Н), 4,39 (к, $J = 2,6$ Гц, 2Н), 4,34-4,19 (м, 1Н), 3,98 (т, $J = 5,5$ Гц, 2Н), 3,74-3,61 (м, 2Н), 2,75 (шд, $J = 2,0$ Гц, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 1,32 (д, $J = 6,5$ Гц, 3Н).

[750] Со ссылкой на способ синтеза соединения 181, получали следующие соединения:

[751] **Вариант реализации 182.** (2S)-2-((4-(6-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропанол (соединение **182**)

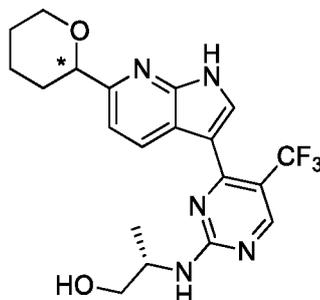


[752] Соединение **182** (90 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 422,2$.

[753] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,88-8,66 (м, 1H), 8,53 (шс, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 3H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,83-1,61 (м, 4H), 1,31 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H).

[754] Соединение **182** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; выдерживание 50% фазы В; скорость потока: 80 мл/мин) с получением хирального мономерного соединения (соединение **183**) с коротким временем пика и хирального мономерного соединения (соединение **184**) с длинным временем пика

[755] **Вариант реализации 183.** Хиральное мономерное соединение (соединение **183**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 182



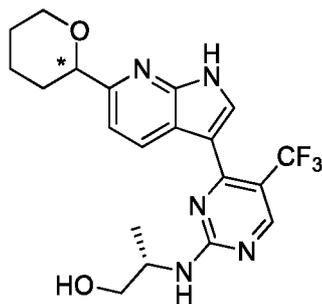
[756] Соединение **183** (26,62 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 422,2$;

[757] Анализ СЖХ (колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин): RT = 1,017 мин, д.э. = 100%.

[758] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,88-8,66 (м, 1H), 8,53 (шс, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,37 (д, *J* = 8,5 Гц, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 3H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,83-1,61 (м, 4H), 1,31 (д, *J* = 6,5 Гц, 3H)

[759] **Вариант реализации 184.** Хиральное мономерное соединение (соединение **184**) с

длинным временем пика после СЖХ разделения соединения 182

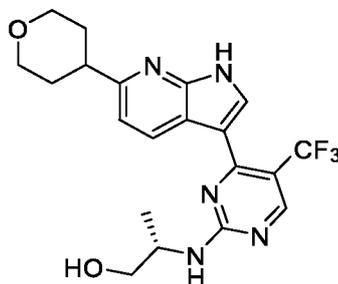


[760] Соединение **184** (23,32 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 422,2$;

[761] Анализ СЖХ (колонка: Chiralcel OJ-3 (100 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 2,8 мл/мин): $R_T = 2,833$ мин, д.э. = 98,30%.

[762] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,88-8,66 (м, 1H), 8,53 (шс, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,37 (д, $J = 8,5$ Гц, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,45-4,22 (м, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 3H), 2,06-1,96 (м, 2H), 1,83-1,61 (м, 4H), 1,31 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H)

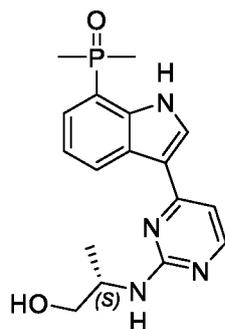
[763] **Вариант реализации 185.** (S)-2-((4-(6-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол (соединение **185**)



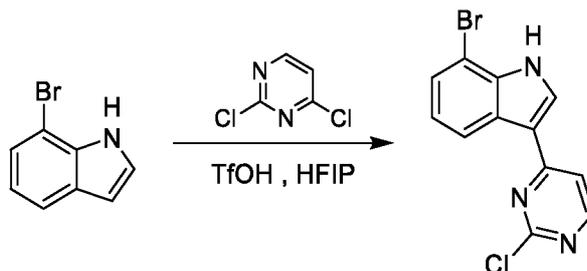
[764] Соединение **185** (23,84 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 422,2$.

[765] 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,70 (шс, 1H), 8,52 (шс, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,20 (шд, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,37 (шс, 1H), 4,10 (дд, $J = 3,3, 11,3$ Гц, 2H), 3,71-3,60 (м, 4H), 3,08 (тт, $J = 3,7, 11,7$ Гц, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,32 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H)

[766] **Вариант реализации 186.** (S)-(3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **186**)

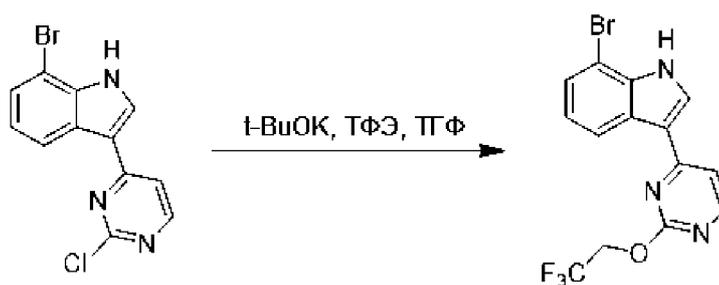


[767] Стадия 1: 7-бром-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индол



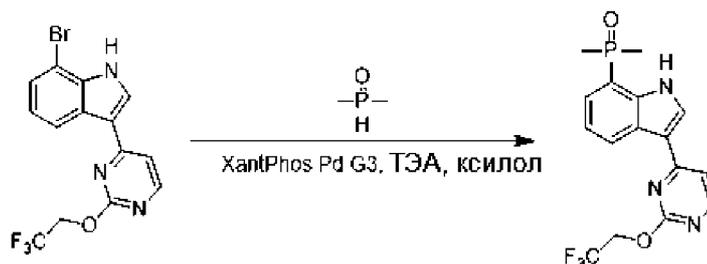
[768] 7-Бром-1H-индол (0,90 г, 4,59 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидин (1,03 г, 6,89 ммоль) растворяли в гексафторизопропаноле (7 мл) и по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (450 мкл, 5,05 ммоль) при 0 °С. Выполняли реакцию в реакционном растворе в течение 16 часов при 60 °С, после охлаждения до комнатной температуры добавляли этилацетат (7 мл) для растирания и фильтровали смесь; и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индола (1,73 г, 3,90 ммоль, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 308,0$.

[769] Стадия 2: 7-бром-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол



[770] 7-Бром-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индол (1,20 г, 2,33 ммоль) и трет-бутоксид калия (2,18 г, 11,67 ммоль) добавляли в смешанный раствор трифторэтанола (8 мл) и тетрагидрофурана (8 мл) и повышали температуру до 60 °С для выполнения реакции в течение 16 часов. Концентрировали реакционный раствор, промывали остаток водой и фильтровали, и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индола (0,67 г, 1,79 ммоль, выход 77%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 372,0$.

[771] Стадия 3: диметил-(3-(2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксид



[772] В перчаточном боксе растворяли 7-бром-3-(2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол (0,30 г, 0,81 ммоль), диметилфосфиноксид (0,19 г, 2,42 ммоль) и триэтиламин (340 мкл, 2,42 ммоль) в ксилоле (2 мл) и добавляли в реакционный раствор аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (0,08 г, 0,08 ммоль), и повышали температуру до 140 °С для проведения реакции в течение 16 часов. Концентрировали реакционный раствор с получением неочищенного диметил-(3-(2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксида (0,27 г). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 370,1$.

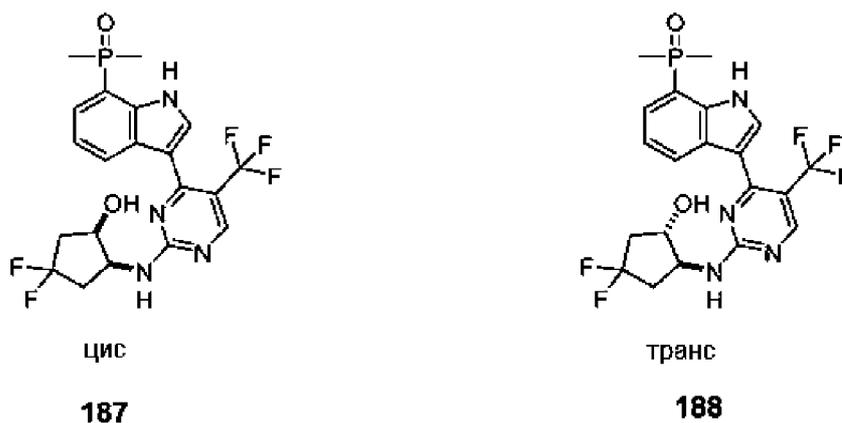
[773] Стадия 4: (S)-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

[774]

[775] В реакционную колбу добавляли диметил-(3-(2-(2-(2,2,2-трифторэтокси)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)фосфиноксид (140 мг, 0,04 ммоль) и (S)-2-амино-1-пропанол (1 мл) и повышали температуру до 100 °С для проведения реакции в течение 2 часов. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (5,03 мг, 15 мкмоль, выход 38%) в виде твердого вещества янтарного цвета. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 345,0$.

[776] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 8,82 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,13 (шс, 1H), 7,61-7,44 (м, 1H), 7,38 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,11 (д, *J* = 5,6 Гц, 1H), 4,29 (шс, 1H), 3,71 (т, *J* = 6,0 Гц, 2H), 1,93 (д, *J* = 13,4 Гц, 6H), 1,35 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H).

[777] **Варианты реализации 187 и 188.** (3-(2-(*цис*-4,4-дифтор-2-гидроксициклопентиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **187**) и (3-(2-(*транс*-4,4-дифтор-2-гидроксициклопентиламино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение **188**)



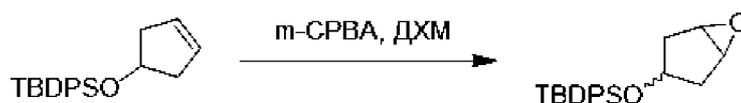
[778] Стадия 1: трет-бутил-(циклопент-3-ен-1-илокси)-дифенилсилан



[779] При 0 °С добавляли трет-бутилдифенилхлорсилан (20,08 г, 73,05 ммоль) и имидазол (11,13 г, 163,45 ммоль) к раствору 3-циклопентен-1-ола (5,00 г, 59,44 ммоль) в дихлорметане (300 мл). По завершении добавления перемешивали смесь в течение 16 часов при 20 °С. Разбавляли смесь водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл * 3). Сушили органический слой над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали с получением трет-бутил-(циклопент-3-ен-1-илокси)дифенилсилана в виде желтого маслянистого вещества (20,00 г, 55,80 ммоль, выход 94%).

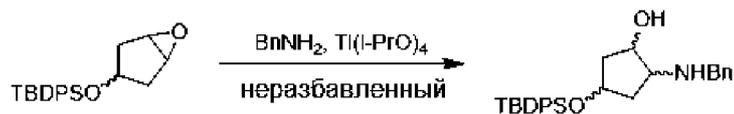
[780] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 7,71-7,57 (м, 4H), 7,49-7,35 (м, 6H), 5,66-5,59 (с, 2H), 4,52 (тг, *J* = 3,5, 6,8 Гц, 1H), 2,41 (дд, *J* = 6,7, 15,4 Гц, 2H), 2,37-2,21 (м, 2H), 1,02-0,95 (с, 9H).

[781] Стадия 2: (6-оксабицикло[3.1.0]гекс-3-илокси)-трет-бутил-дифенилсилан



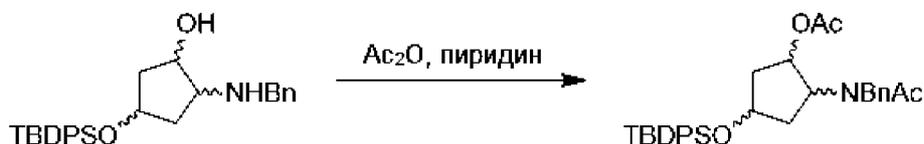
[782] При 0 °С медленно добавляли м-хлорпероксибензойную кислоту (чистота 85%, 15,64 г, 77,02 ммоль) к раствору трет-бутил-(циклопент-3-ен-1-илокси)дифенилсилана (20,00 г, 55,80 ммоль) в дихлорметане (300 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 20 °С. Разбавляли смесь насыщенным раствором бикарбоната натрия (400 мл) и экстрагировали дихлорметаном (400 мл * 3). Сушили органический слой над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–5%) с получением (6-оксабицикло[3.1.0]гекс-3-илокси)-трет-бутилдифенилсилана в виде желтого маслянистого вещества (20,00 г, 54,50 ммоль, выход 94%). ЖХМС (ИЭР): [M+H]⁺ = 338,3.

[783] Стадия 3: 2-(бензиламино)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентанол



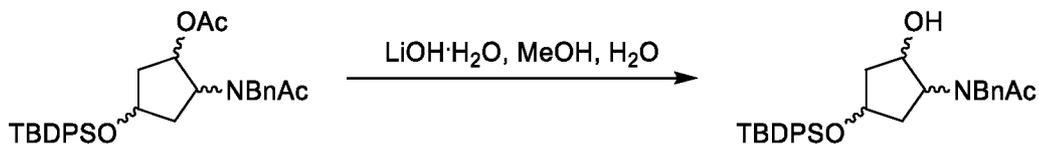
[784] Добавляли тетраизопропилтитанат (1,86 г, 6,54 ммоль) к раствору (6-оксабицикло[3.1.0]гекс-3-илокси)-трет-бутилдифенилсилана (20,00 г, 54,50 ммоль) в бензилаmine (200 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 130 °С. Концентрировали смесь в вакууме и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–20%) с получением 2-(бензиламино)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентанола в виде желтого маслянистого вещества (27,00 г, 48,50 ммоль, выход 89%). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446,3$.

[785] Стадия 4: циклопентил-2-(N-бензилацетида)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетат



[786] Добавляли уксусный ангидрид (34,45 г, 291,69 ммоль) к раствору 2-(бензиламино)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентанола (26,00 г, 43,75 ммоль) в пиридине (200 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 75 °С. Концентрировали смесь в вакууме и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–10%) с получением циклопентил-2-(N-бензилацетида)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетата в виде желтого маслянистого вещества (11,00 г, 15,75 ммоль, выход 36%). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 530,3$.

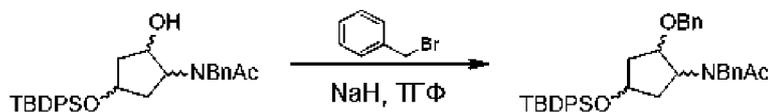
[787] Стадия 5: N-бензил-N-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидроксициклопентил)ацетамид



[788] Моногидрат гидроксида лития (0,24 г, 5,66 ммоль) добавляли к раствору циклопентил-2-(N-бензилацетида)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)ацетата (2,00 г, 3,78 ммоль) в метаноле (16 мл) и воде (4 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °С. Концентрировали смесь в вакууме с получением остатка. Разбавляли остаток водой (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном (5 мл * 3). Сушили органические фазы над сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного продукта, N-бензил-N-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-

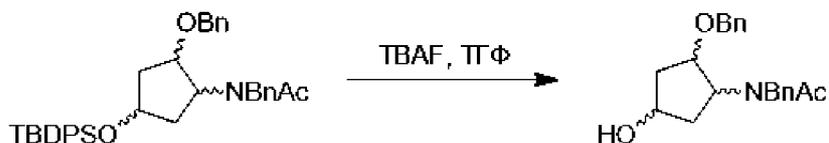
гидроксициклопентил)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества (1,70 г, 3,14 ммоль, выход 83%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 488,3$.

[789] Стадия 6: N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)ацетамид



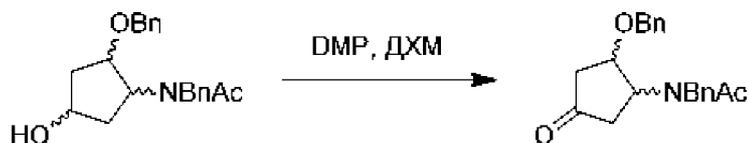
[790] При 0 °С добавляли гидрид натрия (чистота 60%; 0,17 г, 4,25 ммоль) к раствору N-бензил-N-(4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-гидроксициклопентил)ацетамида (1,70 г, 3,14 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли бензилбромид (1,34 г, 7,84 ммоль). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °С. Разбавляли смесь водным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали тетрагидрофураном (20 мл * 3). Сушили органические фазы над сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)ацетамида (2,50 г) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 578,4$.

[791] Стадия 7: N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-гидроксициклопентил)ацетамид



[792] Добавляли фторид тетрабутиламмония (5,94 г, 22,71 ммоль) к раствору N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)циклопентил)ацетамида (2,50 г, 4,33 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °С. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл * 3). Концентрировали органический слой с получением остатка. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–18%) с получением N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-гидроксициклопентил)ацетамида в виде бесцветного маслянистого вещества (0,78 г, 2,30 ммоль, выход 53%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 340,2$.

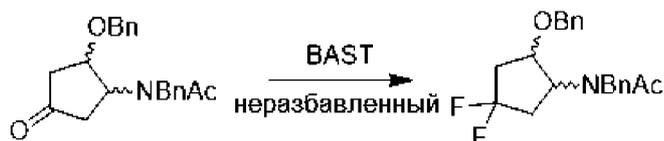
[793] Стадия 8: N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-оксоциклопентил)ацетамид



[794] При 0 °С добавляли периодинан Десс-Мартина (1,40 г, 3,23 ммоль) к раствору N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-гидроксициклопентил)ацетамида (783 мг, 2,30 ммоль) в

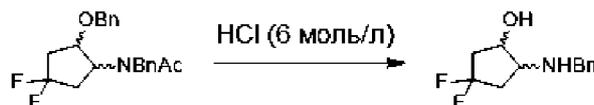
дихлорметане (10 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–8%) с получением N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-оксоциклопентил)ацетамида в виде желтого маслянистого вещества (521 мг, 1,54 ммоль, выход 67%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 338,2$.

[795] Стадия 9: N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4,4-дифторциклопентил)ацетамид



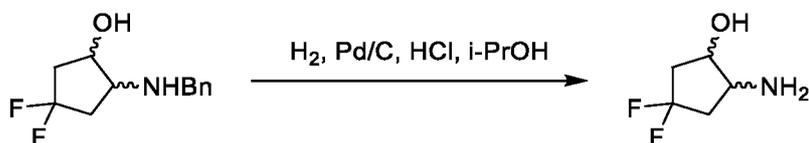
[796] При 0 °С добавляли N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4-оксоциклопентил)ацетамид (400 мг, 1,19 ммоль) к трифториду бис(2-метоксиэтил)аминосеры (4 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов при 25 °С. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, тетрагидрофуран/дихлорметан с градиентом 0–10%) с получением N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4,4-дифторциклопентил)ацетамида в виде маслянистого вещества янтарного цвета (220 мг, 0,61 ммоль, выход 51%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 360,2$.

[797] Стадия 10: 2-(бензиламино)-4,4-дифторциклопентанол



[798] Раствор N-бензил-N-(2-(бензилокси)-4,4-дифторциклопентил)ацетамида (220 мг, 0,61 ммоль) в хлористоводородной кислоте (6 М, 6 мл) перемешивали в течение 16 часов при 100 °С. Промывали смесь этилацетатом (1 мл) и экстрагировали органические фазы водой (1 мл * 2). Концентрировали объединенные водные фазы в вакууме с получением неочищенного 2-(бензиламино)-4,4-дифторциклопентанола (200 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 228,1$.

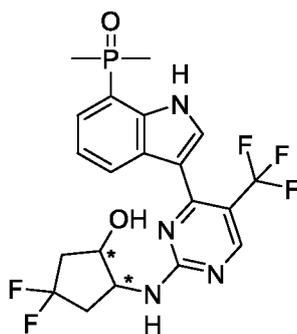
[799] Стадия 11: 2-амино-4,4-дифторциклопентанол



[800] Добавляли сухой палладий на углеводе (содержание 10%, 47 мг) и хлористоводородную кислоту (6 М, 73 мкл, 0,44 ммоль) к раствору 2-(бензиламино)-4,4-дифторциклопентанола (чистота 50%, 200 мг, 0,44 ммоль) в изопропанол (10 мл). Проводили реакцию в атмосфере водорода при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344,7 кПа), при перемешивании в течение 16 часов при 50 °С. После завершения реакции отфильтровывали и выделяли сухой палладий на углеводе. Концентрировали фильтрат в

[807] Цис-соединение **187** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 40%; скорость потока: 80 мл/мин) с получением хирального мономерного соединения **189** с коротким временем пика и хирального мономерного соединения **190** с длинным временем пика.

[808] **Вариант реализации 189.** Хиральное мономерное соединение (соединение **189**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 187

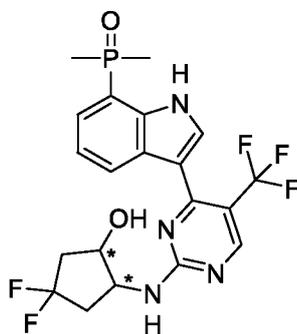


[809] Соединение **189** (16,60 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 475,2$;

[810] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость потока: 4 мл/мин): RT = 1,615 мин, э.и. = 99,78%.

[811] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,59 (шс, 2H), 7,98 (шс, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,3, 13,6$ Гц, 1H), 7,34 (м, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,46 (шс, 1H), 2,67-2,24 (м, 4H), 1,93 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

[812] **Вариант реализации 190.** Хиральное мономерное соединение (соединение **190**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения 187



[813] Соединение **190** (18,09 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 475,2$;

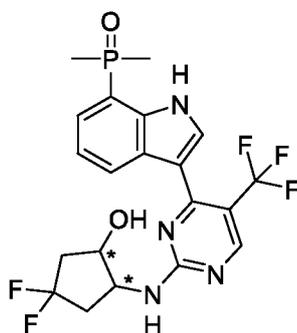
[814] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (50 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 2 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 1,2 минуты, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 0,8 минуты; скорость

потока: 4 мл/мин): RT = 1,917 мин, э.и. = 99,74%.

[815] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,59 (шс, 2H), 7,98 (шс, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,3, 13,6$ Гц, 1H), 7,34 (м, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,46 (шс, 1H), 2,67-2,24 (м, 4H), 1,93 (д, $J = 13,6$ Гц, 6H).

[816] Транс-соединение **188** разделяли методом СЖХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм * 30 мм, 10 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,1% смеси аммиачная вода/этанол; выдерживание фазы В при 35%; скорость потока: 60 мл/мин) с получением хирального мономерного соединения **191** с коротким временем пика и хирального мономерного соединения **192** с длинным временем пика.

[817] **Вариант реализации 191.** Хиральное мономерное соединение (соединение **191**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения **188**

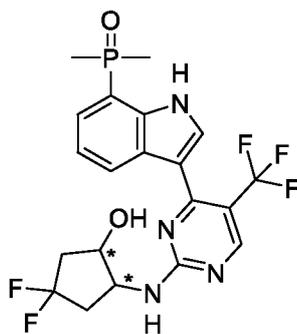


[818] Соединение **191** (138,93 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 475,1$;

[819] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 5,293 мин, э.и. = 100%.

[820] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д. 11,58 (шс, 1H), 8,72-8,45 (м, 2H), 8,16-8,07 (м, 1H), 7,95 (шд, $J = 17,8$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,2, 12,9$ Гц, 1H), 7,27 (шд, $J = 7,3$ Гц, 1H), 5,45 (шс, 1H), 4,47-4,30 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 2,71-2,54 (м, 2H), 2,23-1,96 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H).

[821] **Вариант реализации 192.** Хиральное мономерное соединение (соединение **192**) с коротким временем пика после СЖХ разделения соединения **188**

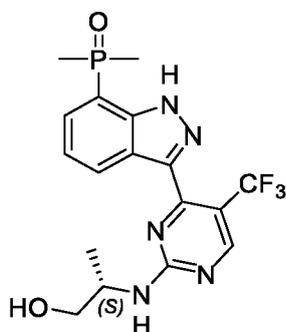


[822] Соединение **192** (138,55 мг, белое твердое вещество). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 475,1$;

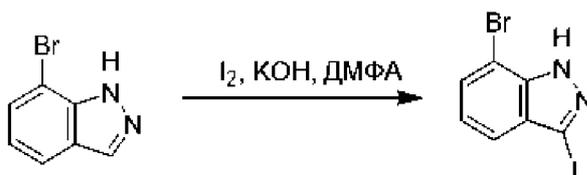
[823] Анализ СЖХ (колонка: Chiralpak AD-3 (150 мм * 4,6 мм, 3 мкм); подвижные фазы: фаза А из диоксида углерода, и фаза В из 0,05% смеси диэтиламин/этанол; градиент: относительно фазы В, от 5% до 40% за 5,5 минуты, выдерживание фазы В при 40% в течение 3 минут, и затем выдерживание фазы В при 5% в течение 1,5 минуты; скорость потока: 2,5 мл/мин): RT = 5,960 мин, э.и. = 100%.

[824] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 11,54 (шс, 1H), 8,70 - 8,47 (м, 2H), 8,12 (шс, 1H), 7,94 (шд, $J = 17,3$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J = 7,2, 12,7$ Гц, 1H), 7,27 (шд, $J = 7,5$ Гц, 1H), 5,45 (шс, 1H), 4,49 - 4,19 (м, 2H), 2,70 - 2,55 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,82 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H).

[825] **Вариант реализации 193. Синтез (S)-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-7-ил)диметилфосфиноксида (соединение 193)**



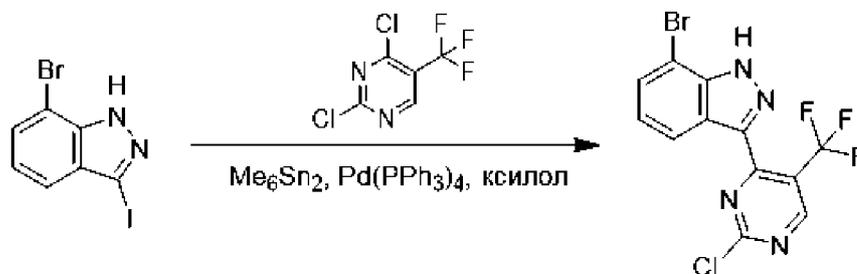
[826] Стадия 1: 7-бром-3-иод-1H-индазол



[827] При 0 °С добавляли гидроксид калия (3,56 г, 63,44 ммоль) к раствору 7-бром-1H-индазола (5,00 г, 25,38 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) и затем по каплям добавляли раствор элементарного иода (7,73 г, 30,45 ммоль) в диметилформамиде (25 мл). Проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 25 °С. Разбавляли смесь

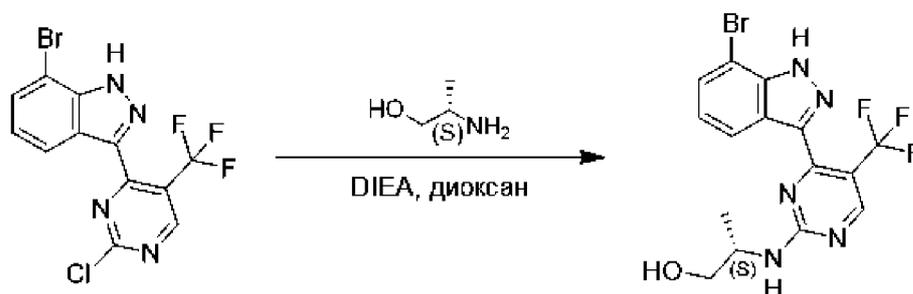
водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (80 мл * 4). Концентрировали органические фазы в вакууме с получением остатка и растирали остаток с водой (20 мл), и фильтровали, и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-3-иод-1H-индазола в виде желтого твердого вещества (7,95 г, 23,35 ммоль, выход 92%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 324,8$;

[828] Стадия 2: 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол



[829] В атмосфере азота добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (1,36 г, 1,18 ммоль) к раствору 7-бром-3-иод-1H-индазола (4,00 г, 11,77 ммоль), 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (3,32 г, 15,30 ммоль) и гексаметилдистаннана (5,01 г, 15,30 ммоль) в ксилоле (40 мл). Проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 100 °С. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3). Концентрировали органические фазы в вакууме с получением остатка. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–15%) с получением 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазола в виде желтого твердого вещества (0,30 г, 0,82 ммоль, выход 7%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 378,9$;

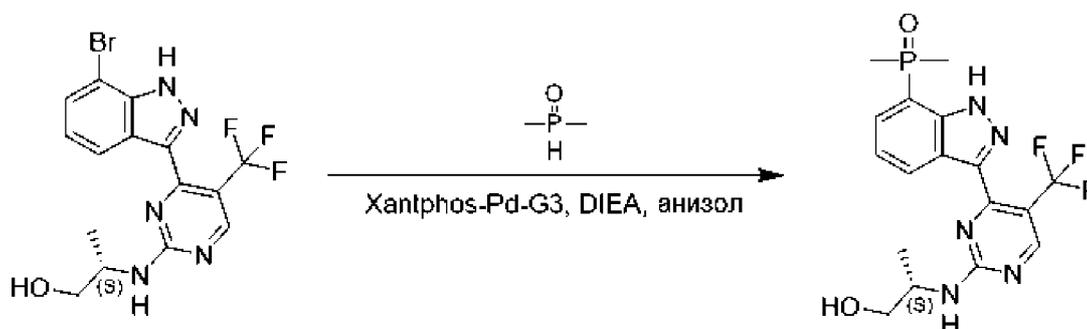
[830] Стадия 3: (S)-2-((4-(7-бром-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ол



[831] Диизопропилэтиламин (575 мг, 4,45 ммоль) добавляли к раствору 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазола (280 мг, 0,74 ммоль) и (S)-2-аминопропан-1-ола (836 мг, 11,12 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Проводили реакцию при перемешивании в течение 16 часов при 100 °С. Разбавляли смесь водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3). Сушили органические фазы над безводным

сульфатом магния и фильтровали, и концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного (S)-2-((4-(7-бром-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола (464 мг) в виде желтой маслянистой жидкости. ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 416,0$;

[832] Стадия 4: (S)-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-7-ил)диметилфосфиноксид

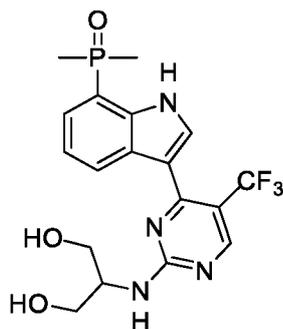


[833] Диизопропилэтиламин (311 мг, 2,40 ммоль) и диметилфосфиноксид (74 мг, 0,96 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-((4-(7-бром-1H-индазол-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)амино)пропан-1-ола (200 мг, 0,48 ммоль) в анизоле (3 мл). Затем в атмосфере азота добавляли аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (46 мг, 0,05 ммоль). Перемешивали смесь в течение 6 часов при 140 °С. Смесь представляла собой суспензию янтарного цвета. Разбавляли смесь водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 мл * 3). Концентрировали органические фазы в вакууме с получением остатка и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества (46,05 мг, 0,11 ммоль, выход 23%).

[834] ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 414,1$.

[835] ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 13,71 (шс, 1H), 8,72 -8,45 (м, 2H), 8,02-7,75 (м, 2H), 7,42 (шт, $J = 7,4$ Гц, 1H), 4,80 (т, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,22-4,08 (м, 1H), 3,54 (тд, $J = 5,4$, 10,6 Гц, 1H), 3,43 (шд, $J = 5,3$ Гц, 1H), 1,86 (д, $J = 13,3$ Гц, 6H), 1,21 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H).

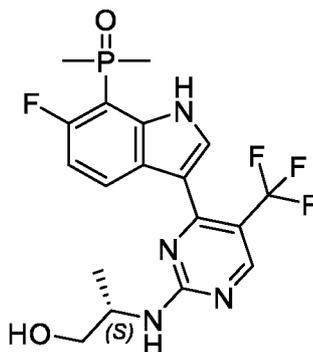
[836] **Вариант реализации 194.** Синтез (3-(2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (**соединение 194**)



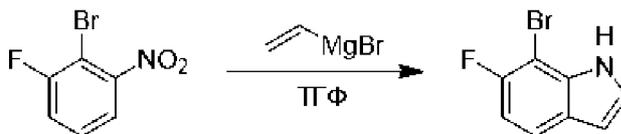
[837] 2-Аминопропан-1,3-диол (37 мг, 0,40 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (208 мг, 1,61 ммоль) добавляли к раствору (3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида (100 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (1 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при 100 °С. В реакционный раствор добавляли водный раствор (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 * 2 мл). Концентрировали органические фазы при пониженном давлении и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (3-(2-((1,3-дигидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества (59,87 мг, 0,14 ммоль, выход 52%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 429,1$.

[838] ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 11,55 (шс, 1H), 8,73 - 8,40 (м, 2H), 8,01 - 7,85 (м, 1H), 7,56 - 7,39 (м, 2H), 7,27 (шт, *J* = 6,8 Гц, 1H), 4,72 (шс, 2H), 4,21 - 4,01 (м, 1H), 3,58 (шс, 4H), 1,82 (д, *J* = 13,6 Гц, 6H)

[839] **Вариант реализации 195.** (S)-6-фтор-3-(2-(((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (соединение 195)



[840] Стадия 1: 7-бром-6-фтор-1H-индол

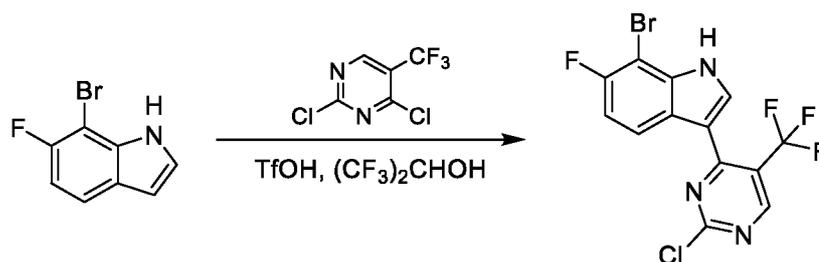


[841] Винилмагнийбромид (1 М раствор в тетрагидрофуране, 82 мл, 82 ммоль) добавляли к раствору 2-бром-1-фтор-3-нитробензола (6,00 г, 27,27 ммоль) в тетрагидрофуране (36 мл) при -78 °С. Проводили реакцию при перемешивании в течение 12 часов при 25 °С.

Выливали реакционный раствор в насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл * 3), сушили объединенные органические фазы над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/петролейный эфир с градиентом 0–30%) с получением 7-бром-6-фтор-1H-индол в виде маслянистого вещества янтарного цвета (0,82 г, 3,83 ммоль, выход 14%).

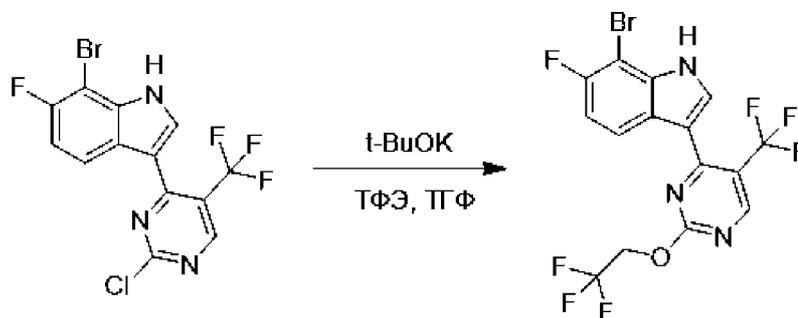
[842] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 8,34 (шс, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,97 (дд, $J = 8,7, 9,3$ Гц, 1H), 6,62 (дд, $J = 2,2, 3,2$ Гц, 1H)

[843] Стадия 2: 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индол



[844] Раствор 7-бром-6-фтор-1H-индола (810 мг, 3,78 ммоль) и 2,4-дихлор-5-(трифторметил)пиримидина (985 мг, 4,54 ммоль) в гексафторизопропанол (8,1 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли трифторметансульфовую кислоту (370 мкл, 4,16 ммоль) и затем перемешивали в течение 12 часов под защитным слоем азота при 60 °С. Растирали реакционный раствор с этилацетатом (8 мл) и фильтровали, и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола в виде белого твердого вещества (1270 мг, 3,22 ммоль, выход 85%). ЖХМС (ИЭР): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 395,9$.

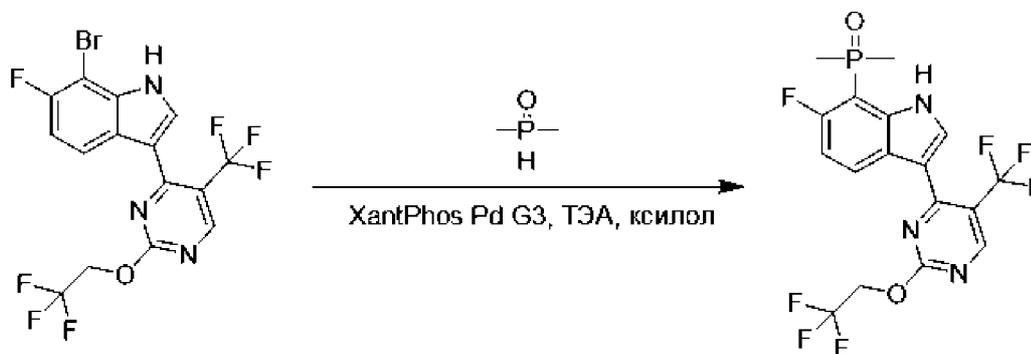
[845] Стадия 3: 7-бром-6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол



[846] Раствор 7-бром-3-(2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индола (1250 мг, 3,17 ммоль) и трифторэтанола (12,5 мл) в тетрагидрофуране (25 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли трет-бутоксид калия (1067 мг, 9,50 ммоль) и затем перемешивали в течение 12 часов под защитным слоем азота при 60 °С. Концентрировали реакционный

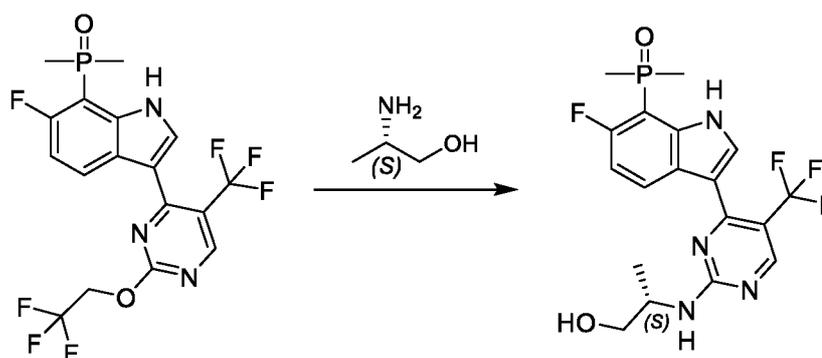
раствор при пониженном давлении. Растирали остаток с водой (2 мл) и фильтровали, и сушили твердое вещество в вакууме с получением 7-бром-6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индола в виде белого твердого вещества (1080 мг, 2,36 ммоль, выход 74%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 459,9$.

[847] Стадия 4: (6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид



[848] В перчаточном боксе добавляли аддукт метансульфонато[9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен][2-амино-1,1-бифенил]палладия (II) с дихлорметаном (158 мг, 0,15 ммоль) к раствору 7-бром-6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индола (700 мг, 1,53 ммоль), триэтиламина (760 мкл, 4,58 ммоль) и диметилфосфиноксида (235 мг, 3,06 ммоль) в ксилоле (14 мл). Проводили реакцию при перемешивании в течение 12 часов в атмосфере азота при 140 °С. Охлаждали до комнатной температуры и концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Растирали остаток с водой (2 мл) и метил-трет-бутиловым эфиром (2 мл), и фильтровали, и сушили твердое вещество в вакууме с получением (6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде желтого твердого вещества (чистота 88%, 710 мг, 1,37 ммоль, выход 89%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 456,1$.

[849] Стадия 5: (S)-(6-фтор-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид

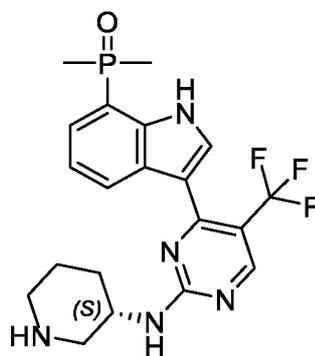


[850] Растворяли (6-фтор-3-(2-(2,2,2-трифторэтокси)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-

1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксид (чистота 88%, 710 мг, 1,37 ммоль) в (S)-2-аминопропан-1-оле (1,2 г, 15,6 ммоль). Проводили реакцию при перемешивании в течение 2 часов под защитным слоем азота при 100 °С. Очищали смесь колоночной флэш-хроматографией (C18, ацетонитрил/вода с градиентом 0–50%) с получением (S)-(6-фтор-3-(2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индол-7-ил)диметилфосфиноксида в виде белого твердого вещества (360 мг, 0,84 ммоль, выход 61%). ЖХМС (ИЭР): $[M+H]^+ = 431,1$

[851] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ м.д. 8,54 (шс, 2H), 7,96 (с, 1H), 7,21–6,95 (м, 1H), 4,30 (шс, 1H), 3,75–3,56 (м, 2H), 1,97 (дд, $J = 1,0, 13,9$ Гц, 6H), 1,30 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H).

[852] Эталонное соединение:



(соединение 353 из WO2018013867)

[853] **Вариант реализации эффекта 1:** In-vitro испытание ферментативной ингибирующей активности соединений в отношении CDK7, CDK2, CDK9 и CDK12

[854] Анализ проводили в 384-луночном планшете с U-образным дном (Corning, №4512), и температура реакции составляла 27°C. Разбавляли CDK7/циклин-H в аналитическом буфере (20 mM MES, pH 6,75, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл BSA, 6 mM MgCl_2) с получением раствора соответствующего фермента с 2,4-кратной концентрацией. Разбавляли CDK2/циклин-E1 в аналитическом буфере (20 mM MES, pH 6,75, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл BSA, 6 mM MgCl_2) с получением раствора соответствующего фермента с 2,4-кратной концентрацией. Разбавляли CDK9/циклин-T1 в аналитическом буфере (20 mM MES, pH 6,75, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл BSA, 10 mM MgCl_2) с получением раствора соответствующего фермента с 2,4-кратной концентрацией. Разбавляли CDK12/циклин-K в аналитическом буфере (80 mM MES, pH 6,5, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл BSA, 10 mM MgCl_2) с получением раствора соответствующего фермента с 2,4-кратной концентрацией. Растворяли тестируемое соединение в диметилсульфоксиде (ДМСО) в концентрации 10 mM. Во время использования разбавляли соединение ДМСО в 10 градиентах концентрации от 25 нМ до 500 мкМ и, соответственно, разбавляли в 8,3 раза в аналитическом буфере с получением раствора соединения с 6-кратной концентрацией.

Субстрат полипептида и АТФ разбавляли в аналитическом буфере с получением смешанного раствора субстрата полипептида и АТФ с 2,4-кратной концентрацией. 2 мкл раствора тестируемого соединения смешивали с 5 мкл раствора фермента; после инкубации в течение 10 минут добавляли 5 мкл смешанного раствора субстрата полипептида и АТФ; инкубировали в течение 180 минут при 27 °С; и затем останавливали реакцию, добавляя в каждый образец 4 мкл ЭДТК с концентрацией 120 мМ. Раствор соединения заменяли на аналитический буфер, содержащий 20 мкМ стауроспорина, который использовали в качестве контрольного образца со 100% ингибированием, заменяли раствор соединения на ДМСО, который использовали в качестве контрольного образца с 0% ингибированием, и для каждого испытания использовали по меньшей мере 2 параллельных контрольных образца. В частности, для анализа ингибирования CDK7 использовали комплекс CDK7/циклин-Н/МАТ1 (6 нМ) и пептидный субстрат «5-FAMCD K7tide» (2 мкМ, синтетический пептид с флуорофорной меткой со следующей последовательностью: 5-FAM-YSPTSPSYSPTSPSYSPTSPSKKKK, где «5-FAM» относится к 5-карбоксифлуоресцеину). Для анализа ингибирования CDK9 использовали комплекс CDK9/циклин-Т1 (8 нМ) и пептидный субстрат «5-FAM-CDK9tide» (2 мкМ, синтетический пептид с флуорофорной меткой со следующей последовательностью: 5-FAM-GSRTPMY-NH₂, где 5-FAM имеет значение, указанное выше, и NH₂ представляет собой С-концевой амид). Для анализа ингибирования CDK12 использовали комплекс CDK12 (aa686-1082)/циклин-К (50 нМ) и «5-FAM-CDK9tide» (2 мкМ), определение которого приведено выше. Для анализа ингибирования CDK2 использовали комплекс CDK2/циклин-Е1 (0,5 нМ) и «5-FAM-CDK7tide» (2 мкМ), определение которого приведено выше.

[855] Анализировали реакционную смесь на приборе Caliper EZ Reader II посредством электрофоретического разделения флуорогенного субстрата и фосфорилированного продукта. Данные рассчитывали с помощью программы GraphPad Prism версии 6.0, а значения IC₅₀ получали и корректировали с использованием модели нелинейной регрессии кривой зависимости ответа от дозы.

[856] Проанализированные результаты значений IC₅₀ представлены в следующей таблице 1, где «А» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет менее 20 нМ; «В» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет от 20 нМ до менее 200 нМ; «С» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет от 200 нМ до менее 5 мкМ; «D» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет от 5 мкМ до менее 50 мкМ; и «Е» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет более или ровно 50 мкМ.

Таблица 1

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
Стауроспорин	C	B	C	C
35	A	C	C	C
36	A	D	D	C
37	B	D	D	D
38	B	D	D	D
39	A	D	D	D
40	B	D	D	D
41	B	D	D	D
42	B	D	D	D
45	B	D	D	D
46	C	D	D	D
47	B	D	D	D
48	B	C	D	C
49	C	D	E	D
50	C	D	E	D
51	C	D	D	D
52	B	D	D	D
54	B	D	E	D
55	B	D	E	E
56	C	E	E	E
57	C	E	E	E
58	B	D	E	E
59	A	D	D	E
61	A	D	D	D

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
62	B	E	E	D
63	B	E	E	D
64	B	E	E	D
65	A	D	D	D
66	B	C	D	C
67	A	D	D	D
68	B	D	D	D
76	B	E	E	E
77	B	E	E	E
78	A	D	D	D
79	A	C	E	E
80	A	C	D	D
81	A	C	C	C
82	A	C	E	D
83	A	C	D	D
84	A	B	D	C
85	A	D	E	E
86	A	C	E	E
87	A	C	E	E
88	A	C	E	E
89	A	C	E	E
90	B	D	D	E
91	A	D	E	D
92	A	D	D	D

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
93	A	C	E	D
94	B	D	E	E
95	A	D	E	E
96	B	D	E	E
97	A	C	E	E
98	A	C	D	D
99	A	C	D	C
100	A	C	D	C
101	B	D	C	C
102	A	D	E	E
103	B	C	E	E
104	B	C	E	E
105	B	D	E	E
106	B	C	D	D
108	A	C	D	C
109	B	D	E	E
110	A	D	E	D
111	B	D	E	E
112	B	D	E	E
113	B	D	E	E
114	A	C	E	E
115	B	D	E	E
116	B	D	E	E
117	A	D	E	E

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
118	A	D	E	E
119	B	D	E	E
121	B	D	E	E
122	B	D	E	E
124	A	D	E	E
125	B	D	E	E
126	A	C	E	E
127	A	C	E	E
128	A	D	E	E
129	A	D	E	E
130	A	D	E	E
131	A	---	---	---
132	A	---	---	---
133	A	---	---	---
134	A	---	---	---
135	A	C	D	C
136	B	E	E	E
137	A	C	D	C
139	B	D	E	E
140	B	D	E	E
141	A	C	E	E
143	A	D	E	E
144	B	D	E	E
145	B	E	E	E

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
146	A	D	E	E
147	B	E	E	E
149	A	C	E	E
150	A	C	E	E
151	B	D	E	E
152	B	---	---	---
153	A	C	E	E
154	A	C	D	D
155	A	C	D	D
156	B	D	D	D
157	C	C	E	E
158	A	C	E	E
159	A	D	E	E
160	B	D	E	E
161	A	D	E	E
162	B	D	E	E
163	B	D	E	E
164	A	D	E	E
165	B	D	E	E
166	B	E	E	E
167	B	E	E	E
168	A	D	E	E
169	B	---	---	---
170	B	---	---	---

Номер соединения	CDK7	CDK2	CDK9	CDK12
172	B	C	E	E
173	A	D	E	E
174	A	C	D	C
175	B	D	E	E
177	A	C	D	D
178	B	D	E	E
179	A	C	E	D
180	D	E	E	E
181	B	C	E	D
183	B	---	---	---
184	B	---	---	---
186	D	E	E	E
187	B	---	---	---
188	A	---	---	---
189	B	---	---	---
190	B	---	---	---
191	A	C	---	---
192	B	D	---	---
193	B	---	---	---
194	A	D	E	E
195	A	C	E	D

[857] Примечание: --- означает, что данное испытание не проводили

[858] На основании представленной выше таблицы, можно видеть, что скрининг in-vitro биологической активности с использованием стауроспорина в качестве контрольного вещества, продемонстрировал высокую ингибирующую способность соединений, синтезированных согласно данной заявке, в отношении киназы CDK7, а также высокой

селективностью. Указанные соединения должны быть доработаны до лекарственных средств для регулирования активности киназы CDK7 или лечения заболеваний, связанных с CDK7.

[859] **Вариант реализации эффекта 2:** Обнаружение биологической активности в клетке

[860] Клетки A2780 и HCC70 обрабатывали для расщепления трипсином и, соответственно, переносили клеточные суспензии в центрифужные пробирки объемом 15 мл и центрифугировали в течение 5 минут при 800 об./мин.; отбрасывали надосадочный раствор и повторно суспендировали в свежей среде (RPMI 1640 + 10% FBS); после подсчета высевали клетки в 384-луночный планшет в количестве 2000 клеток на лунку (50 мкл среды 1640 + 10% FBS добавляли во 2 колонку и 23 колонку 384-луночного планшета, а в окружающие лунки добавляли 50 мкл DPBS). Инкубировали в течение ночи в инкубаторе (37 °C, 5% CO₂).

[861] На следующий день в планшеты с лунками добавляли тестируемое соединение. Наибольшая концентрация соединения составляла 10 мкМ, и его разбавляли 1:4, и получали всего 9 концентраций; наибольшая концентрация паклитаксела, соединения положительного контроля, составляла 1 мкМ, и его разбавляли 1:3, и получали всего 9 концентраций. Содержание ДМСО в каждой лунке было одинаковым, 0,2%. Планшеты с клетками центрифугировали в течение 30 секунд при 800 об./мин и помещали в инкубатор (37 °C, 5% CO₂) для инкубации на 72 часа. На четвертый день подготавливали реагент Cyquant (3X) по инструкциям из набора и получали полученный состав для каждого 384-луночного планшета в соответствии со следующими пропорциями: 11,568 мл DPBS, 72 мкл прямого красителя нуклеиновых кислот CyQuant® и 360 мкл прямого реагента для подавления фонового шума CyQuant®. После тщательного перемешивания полученный реагент оставляли при комнатной температуре для дальнейшего использования. Вынимали планшеты с клетками и уравнивали в течение 30 минут при комнатной температуре, и распределяли по 25 мкл реагента Cyquant (3X) на каждую лунку в клетках 384-луночных планшетов с помощью дозатора Multi-drop, и инкубировали более 60 минут при 37 °C. Считывали планшет с помощью прибора Acumen (настройки Acumen: длина волны возбуждения 488 нм). Полученные значения IC₅₀ анализировали с помощью XLFIT5 компании IDBS.

[862] Результаты анализа представлены в следующей таблице 2, где «А» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет менее 20 нМ; «В» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет от 20 нМ до менее 200 нМ; «С» означает, что рассчитанное значение IC₅₀ составляет от 200 нМ до менее 5 мкМ; «D» означает, что рассчитанное

значение IC50 составляет от 5 мкМ до менее 50 мкМ; и «Е» означает, что рассчитанное значение IC50 составляет более или равно 50 мкМ.

Таблица 2

Номер соединения	НСС70	A2780
35	В	В
36	---	А
37	С	С
39	В	В
40	С	В
41	С	В
46	С	С
47	С	С
48	С	С
49	С	С
50	С	С
51	С	С
52	С	С
53	С	С
54	С	С
55	С	В
56	Д	Д
57	С	С
58	В	С
59	В	В
61	В	С
62	С	С
63	С	С
64	С	С
65	В	В
66	А	В
67	В	В
68	С	С
76	В	В

Номер соединения	НСС70	A2780
77	B	B
78	A	A
79	B	A
80	A	A
81	A	A
82	A	A
83	A	A
84	A	A
85	B	A
86	B	A
87	A	A
88	B	A
89	A	A
90	B	B
91	B	A
92	B	A
93	A	A
94	B	A
95	B	B
96	A	A
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	A	A
101	C	B
102	A	A
103	B	B
105	B	B
108	A	A
109	B	B
110	B	A
111	B	A

Номер соединения	НСС70	A2780
114	A	A
115	B	B
116	B	B
117	A	A
118	A	A
119	B	B
121	B	C
122	B	C
124	B	B
125	B	C
126	B	B
127	A	A
128	B	A
129	B	B
130	B	B
135	A	A
137	A	A
141	B	B
143	B	B
144	B	B
145	B	B
146	B	B
147	C	B
149	A	B
150	A	B
151	B	B
153	A	B
154	A	A
155	A	A
156	A	B
158	A	A
159	B	B

Номер соединения	HCC70	A2780
160	C	C
161	C	C
162	C	B
163	C	B
164	B	B
165	B	B
166	C	C
167	C	C
168	B	B
172	B	B
173	B	B
174	A	A
175	B	C
176	A	---
177	A	A
178	C	B
179	B	B
181	C	B
191	B	A
194	B	A
195	A	A

[863] Примечание: --- означает, что данное испытание не проводили.

[864] На основании таблицы 2, можно видеть, что соединения по данному изобретению имеют превосходный ингибирующий эффект в отношении клеток рака молочной железы человека HCC70 и рака яичника A2780.

[865] **Вариант реализации эффекта 3:** Проницаемость мембраны Caco-2 и скорость истечения

[866] Выделенную суспензию клеток Caco-2 высевали в планшет TRANSWELL и выращивали в течение 14–18 дней. После выращивания в течение 14 дней клетки становились слитыми и дифференцированными, готовыми для эксперимента по переносу. Вынимали планшет с клетками Caco-2 из инкубатора. Составляли исходные растворы тестируемого соединения и контрольного соединения с ДМСО и разбавляли буфером HBSS (10 mM HEPES, pH 7,4) до конечной концентрации 5 мкМ. В каждую лунку

добавляли раствор тестируемого соединения и раствор контрольного лекарственного препарата (верхний конец) культуральной вставки планшета с полупроницаемой мембраной и добавляли буфер HBSS (10 mM HEPES, pH 7,4) в каждую лунку приемного планшета с тестируемым соединением (нижний конец). При измерении скорости переноса соединения от нижнего края к верхнему краю добавляли раствор тестируемого соединения и раствор контрольного лекарственного препарата в каждую лунку приемного планшета (нижний конец), добавляли раствор буфера HBSS (10 mM HEPES, pH 7,4) в каждую лунку (верхний конец) культуральной вставки планшета с полупроницаемой мембраной для раствора тестируемого соединения и выполняли инкубацию в течение 2 часов в инкубаторе с CO₂ при 37 °C. По завершении эксперимента по переносу выполняли перемешивание на вортексе в течение 10 минут при 100 об./мин. В каждый момент времени гасили образец и выполняли анализ ЖХ/МС/МС. После двухчасового эксперимента по переносу измеряли значение флуоресценции, в камеру системы Трансвелл добавляли раствор люцифера желтого (верхний конец), на нижнем конце добавляли раствор транспортного буфера и выполняли инкубацию в течение 30 минут в инкубаторе с CO₂ при 37 °C. Раствор брали непосредственно из верхнего конца и нижнего конца (с помощью базолатеральных лунок) и переносили в новый 96-луночный планшет. Измеряли значение флуоресценции клеток с помощью микропланшетридера (для определения целостности мембран), длина волны возбуждения составляла 485 нм, а длина волны испускания составляла 530 нм. Все данные рассчитывали с помощью Microsoft Excel, а площадь пика рассчитывали по хроматограммам. Рассчитывали коэффициент кажущейся проницаемости (P_{каж}, единица измерения: 10⁻⁶, см/с) и скорость истечения (ER) соединений в клетках Caco-2, используя конкретные концентрации на приемном конце и на конце введения.

[867] Результаты анализа представлены в следующей таблице 3.

Таблица 3

Номер соединения	P _{каж(А-В)} (10 ⁻⁶ , см/с)	P _{каж(В-А)} (10 ⁻⁶ , см/с)	ER
79	5,1	22,34	4,38
82	5,32	23,55	3,95
83	1,99	32,43	16,3
85	7,69	21,31	2,77
86	1,44	29,48	20,5
87	0,68	25,1	37,1

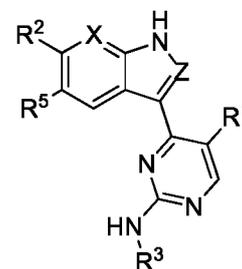
Номер соединения	Р_{каж(А-В)} (10⁻⁶, см/с)	Р_{каж(В-А)} (10⁻⁶, см/с)	ER
88	3,76	29,24	7,77
89	2,13	30,59	14,3
91	2,64	27,27	10,3
93	3,53	26,96	7,64
94	2,51	31,38	12,5
96	1,86	26,09	14,1
97	1,55	32,27	20,8
102	3,43	26,76	7,8
103	6,7	36,08	5,38
105	2,99	21,91	7,32
114	0,8	25,4	31,9
118	2,11	33,76	16
119	2,23	34,09	15,3
126	3,32	24,58	7,41
127	3,82	22,37	5,86
129	4,8	32,42	6,76
130	5,82	35,08	6,03
137	2,79	34,59	12,4
143	2,44	32,48	13,3
144	2,89	36,73	12,7
149	4,2	32,76	7,8
150	4,68	27,87	5,95
153	4,17	24,75	5,94
154	4,42	26,41	5,97
155	5,57	24	4,31
156	5,32	20,58	3,87
158	5,07	28,65	5,65
168	7,99	17,07	2,14
174	2,03	34,79	17,1
179	0,51	33,52	65,9
195	10,3	24,38	2,36
Контрольное соединение	0,23	15,91	70,69

Номер соединения	$P_{\text{каж(А-В)}}$ (10^{-6} , см/с)	$P_{\text{каж(В-А)}}$ (10^{-6} , см/с)	ER
WO2018013867 (353)			

[868] На основании таблицы 3, можно видеть, что соединения по данному изобретению обладают высокой проницаемостью мембраны Сасо-2 и низкой скоростью истечения.

[869] Несмотря на то, что выше описаны варианты реализации данного изобретения, специалистам в данной области техники понятно, что они являются лишь иллюстративными, и что в представленных вариантах реализации могут быть сделаны различные изменения или модификации без отступления от принципа и сущности данного изобретения. Соответственно, объем правовой защиты данного изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

1. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или



I-A

кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ:

R^1 представляет собой H, CF_3 , CHF_2 , F, Cl, Br, C_1-C_6 алкил, $-C(=O)NH_2$ или CN; предпочтительно CF_3 , CHF_2 , F, Cl, Br; более предпочтительно CF_3 ;

R^5 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкил или C_1-C_6 алкокси; предпочтительно H;

X представляет собой N или $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$;

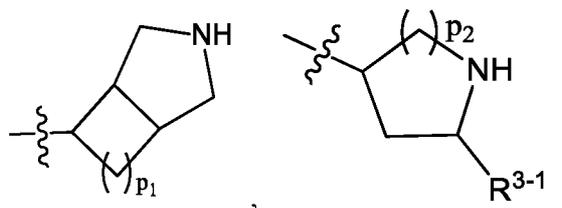
Z представляет собой N или CH;

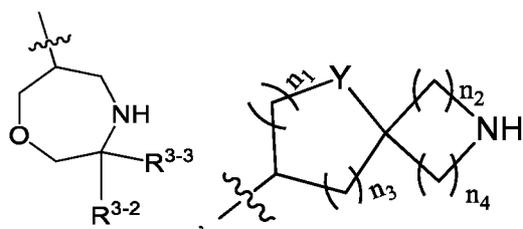
R^2 представляет собой H, галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-3} , C_2-C_6 алкинил, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси или CN;

R^{a-1} , R^{a-2} и R^{a-3} независимо представляют собой CN, оксо, C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1} , NH_2 , OH или C_1-C_6 алкил; R^{a-1-1} независимо представляет собой CN, OH или галоген;

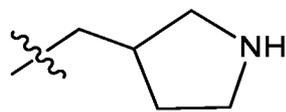
R^3 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1} , C_1-C_6

алкил, замещенный одним или более R^{b-2} ,





, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой О» и замещенный одним или более R^{b-3} ,



, или «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S»;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, OH, $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$, C_1-C_6 алкил или « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} »;

R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкил (например, метил);

R^{b-1-3} независимо представляет собой OH или $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$; R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой H или C_1-C_6 алкил (например, метил);

R^{b-2} независимо представляет собой OH, галоген, C_3-C_8 циклоалкил, C_3-C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2} »;

R^{b-2-1} и R^{b-2-2} независимо представляют собой OH, C_1-C_6 алкил (например, метил) или « C_1-C_6 алкил (например, метил), замещенный одним или более OH»;

p_1 равен 0, 1, 2 или 3 (предпочтительно 0 или 3);

p_2 равен 2 или 3, R^{3-1} представляет собой H или C_1-C_6 алкил (например, метил);

R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой H, C_1-C_6 алкил (например, метил) или « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами»;

Y представляет собой O или CH_2 , n_1 равен 1 или 2, n_2 , n_3 и n_4 независимо равны 0, 1, 2 или 3, и n_2 и n_4 не равны 0 одновременно;

R^{b-3} независимо представляет собой галоген, OH, C_1-C_6 алкил (например, метил) или « C_1-C_6 алкил (например, метил), замещенный одним или более OH»;

или R^3 представляет собой $-(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M$;

где R^{M1} , R^{M2} , R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, представляют собой водород, и C_1-C_6 алкил, и C_3-C_6 циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C_1-C_6 алкила и галогена; или R^{M1} , R^{M2} , R^{N1} и R^{N2} , каждый независимо, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, и указанное кольцо необязательно содержит 0, 1, 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; кроме того, указанное

кольцо может быть дополнительно необязательно замещено 0, 1, 2 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и гидроксила;

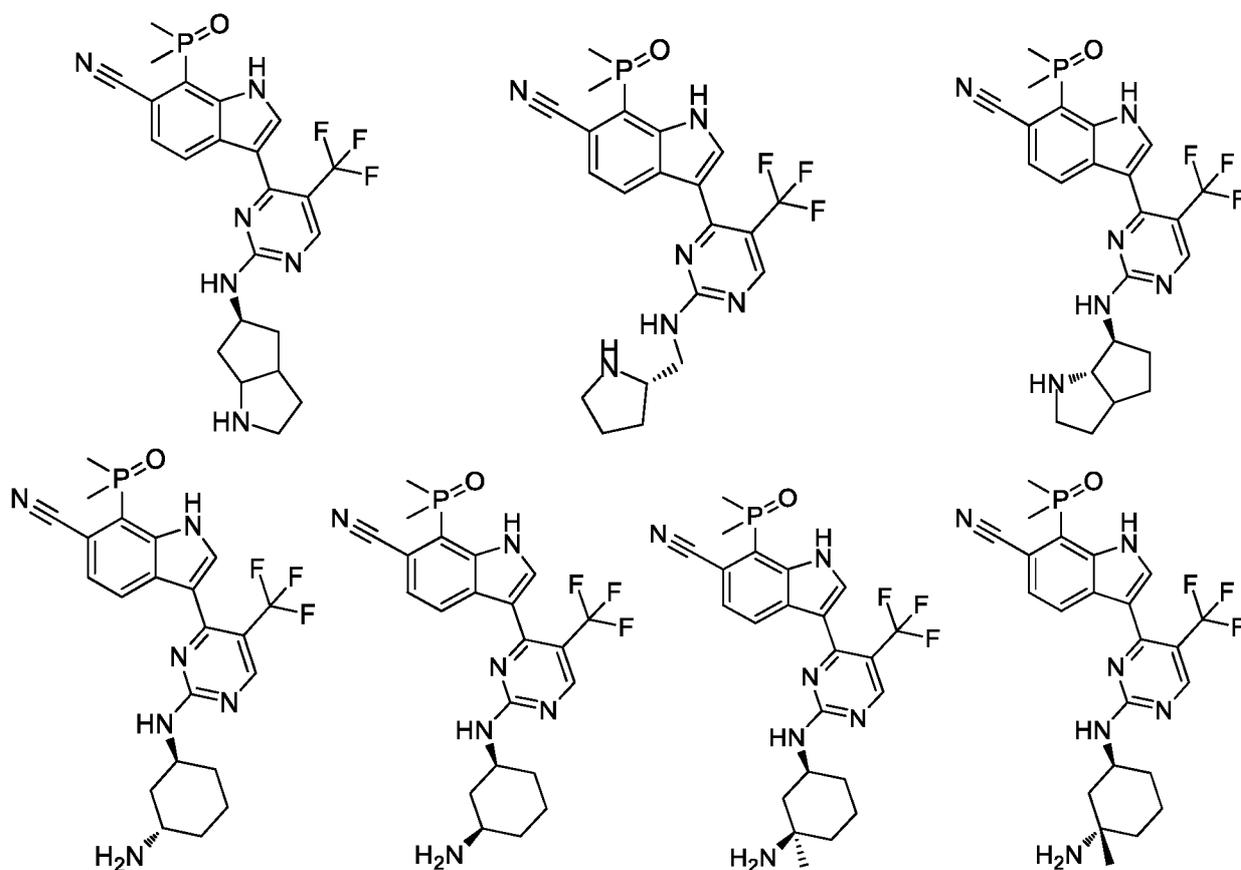
при этом L представляет собой -CR^{Q1}R^{Q2}- или -C₃-C₆ циклоалкил-; где R^{Q1} и R^{Q2}, каждый независимо, представляют собой водород, и C₁-C₆ алкил, и C₃-C₆ циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C₁-C₆ алкила и галогена; или R^{Q1} и R^{Q2}, каждый независимо, вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3-6-членное кольцо, и указанное кольцо необязательно содержит 0, 1, 2 гетероатома, выбранных из O, N и S; кроме того, указанное кольцо может быть дополнительно необязательно замещено 0, 1, 2 заместителями, выбранными из галогена, C₁-C₆ алкила и гидроксила;

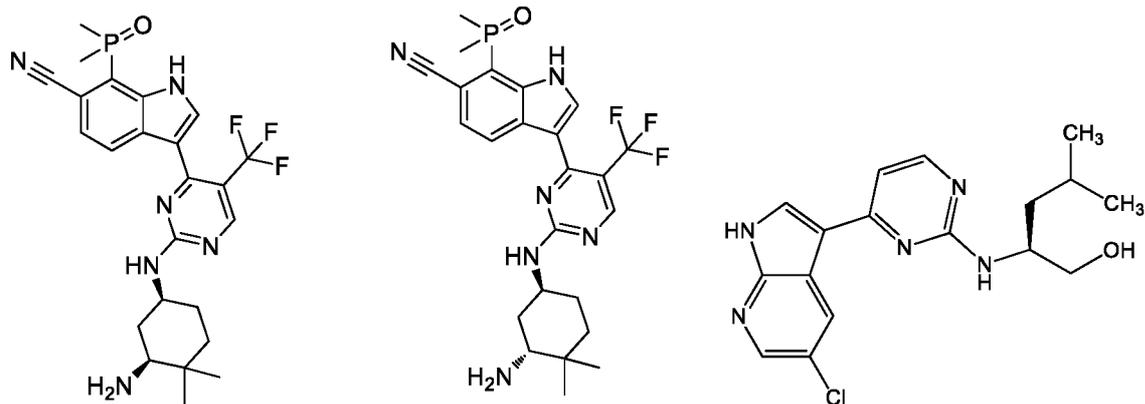
при этом M представляет собой водород, гидроксил или C₁-C₆ алкил и C₃-C₆ циклоалкил, замещенный 0, 1, 2 заместителями, выбранными из гидроксила, C₁-C₆ алкила и галогена;

при этом m, s и t, каждый независимо, равны 0, 1, 2, 3;

при этом по меньшей мере одна группа в -(CR^{M1}R^{M2})_m-(L)_s-(CR^{N1}R^{N2})_t-M замещена гидроксилом;

при условии, что соединение, представленное формулой I-A, не включает:

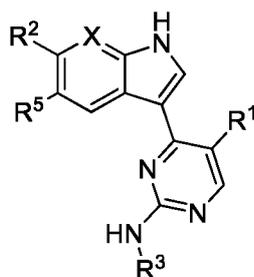




или

фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер, гидрат, сольват, изотопное соединение или пролекарство любого из вышеупомянутых соединений.

2. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ по п. 1, отличающиеся тем, что соединение, представленное формулой I-A, представляет собой



I

где

R^1 представляет собой CF_3 , F, Cl, Br или CN;

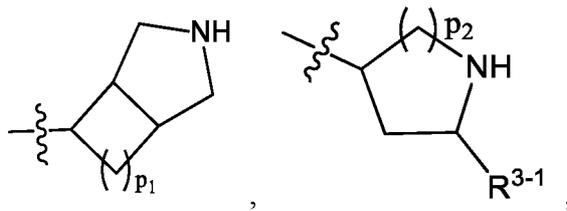
R^5 представляет собой H или галоген;

X представляет собой N или $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$;

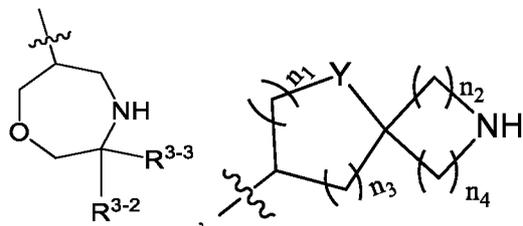
R^2 представляет собой H, галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , C_2-C_6 алкинил или CN;

R^{a-1} и R^{a-2} независимо представляют собой CN, оксо, C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1} , NH_2 , OH или C_1-C_6 алкил; R^{a-1-1} независимо представляет собой CN, OH или галоген;

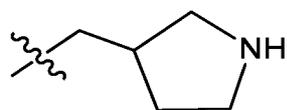
R^3 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1} , C_1 - C_6



алкил, замещенный одним или более R^{b-2} ,



, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O» и замещенный одним или более OH,



или «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S»;

R^{b-1} независимо представляет собой галоген, OH, $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$ или « C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} »;

R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{b-1-3} независимо представляет собой OH или $NR^{b-1-4}R^{b-1-5}$; R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{b-2} независимо представляет собой OH, галоген или « C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более OH»;

p_1 равен 0, 1, 2 или 3;

p_2 равен 2 или 3, и R^{3-1} представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^{3-2} и R^{3-3} независимо представляют собой H, C_1 - C_6 алкил или « C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более галогенами»;

Y представляет собой O или CH_2 , n_1 равен 1 или 2, n_2 , n_3 и n_4 независимо равны 0, 1, 2 или 3, и n_2 и n_4 не равны 0 одновременно.

3. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1-2, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой CF_3 , CHF_2 , F, Cl, Br, C_1 - C_3 алкил (например, метил), $-C(=O)NH_2$ или CN.

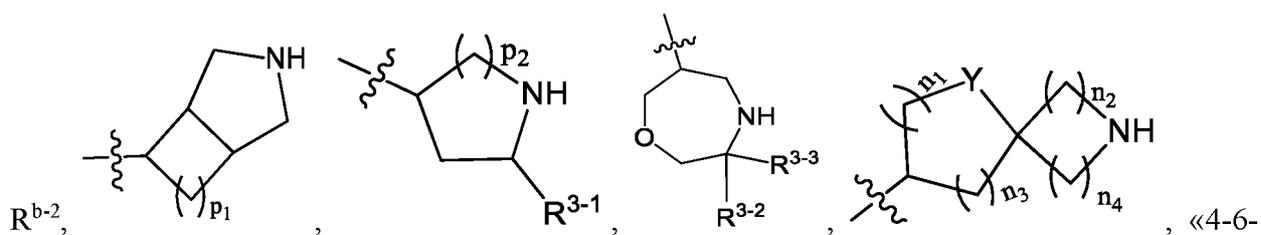
4. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по

меньшей мере одним из пп. 1–3, отличающиеся тем, что R^5 представляет собой H, F, Cl, Br, I, C_1 - C_3 алкил (например, метил) или C_1 - C_3 алкокси (например, метокси).

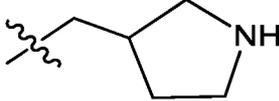
5. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–4, отличающиеся тем, что каждый R^2 независимо представляет собой H, F, Cl, Br, I, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N и O, «5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N и O» и замещенный одним или 2 R^{a-1} , 4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–4 гетероатома (предпочтительно 1–2 гетероатома), выбранных из одного или более N, O и S, «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–4 гетероатома (предпочтительно 1–2 гетероатома), выбранных из одного или более N, O и S», и замещенный 1 или 2 R^{a-2} , 4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S, «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-2 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-3} , C_2 - C_6 алкинил, C_1 - C_3 алкил (например, метил), C_1 - C_3 алкокси (например, метокси) или CN, причем 4-12-членный гетероциклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо или мостиковое кольцо, и бициклическое кольцо включает спирокольцо или конденсированное кольцо.

6. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–5, отличающиеся тем, что R^{a-1} , R^{a-2} и R^{a-3} независимо представляют собой CN, оксо, C_1 - C_3 алкил (например, метил), замещенный одним или более R^{a-1-1} , NH_2 , OH или C_1 - C_3 алкил (например, метил); причем R^{a-1-1} независимо представляет собой CN, OH, F, Cl, Br или I.

7. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–6, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 R^{b-1} , метил, замещенный одним или более R^{b-2} , этил, замещенный одним или более R^{b-2} , н-пропил, замещенный одним или более R^{b-2} , изопропил, замещенный одним или более R^{b-2} , н-бутил, замещенный одним или более R^{b-2} , изобутил, замещенный одним или более R^{b-2} , втор-бутил, замещенный одним или более



членный гетероциклоалкил, содержащий 1-2 гетероатома, представляющих собой O», и

замещенный 1 или 2 R^{b-3} ,  или «5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N».

8. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–7, отличающиеся тем, что R^{b-1} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, OH, $-NR^{b-1-1}R^{b-1-2}$, C_1-C_3 алкил (например, метил) или « C_1-C_3 алкил (например, метил), замещенный одним или более R^{b-1-3} ».

9. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–8, отличающиеся тем, что R^{b-1-1} и R^{b-1-2} независимо представляют собой H или C_1-C_3 алкил;

R^{b-1-4} и R^{b-1-5} независимо представляют собой H или C_1-C_3 алкил.

10. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–9, отличающиеся тем, что R^{b-2} независимо представляет собой OH, F, Cl, Br, I, C_3-C_7 циклоалкил или C_3-C_7 циклоалкил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O или 4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, представляющий собой O, и замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} .

при этом R^{b-2-1} и R^{b-2-2} независимо представляют собой OH, C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкил, замещенный одним или более OH.

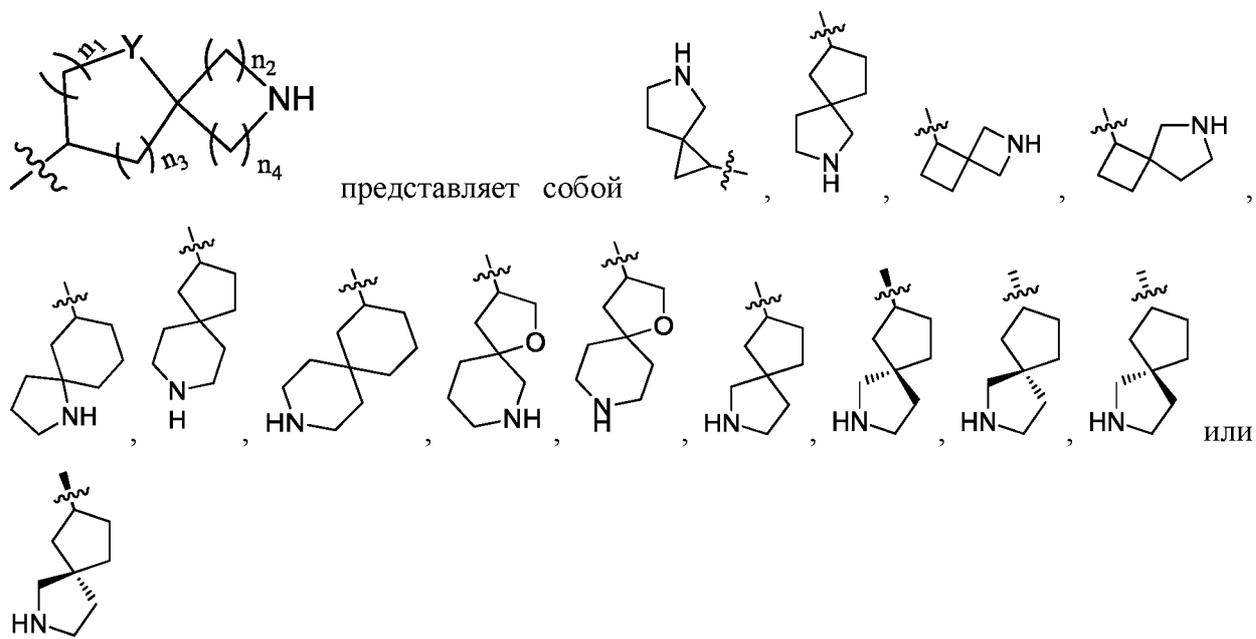
11. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–10, отличающиеся тем, что R^{3-1} представляет собой H

или C₁-C₃ алкил.

12. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–11, отличающиеся тем, что R³⁻² и R³⁻³ независимо представляют собой H, C₁-C₃ алкил или «C₁-C₃ алкил, замещенный одним или более галогенами».

13. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–12, отличающиеся тем, что R^{b-3} независимо представляет собой F, Cl, Br, I, OH, C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или более OH.

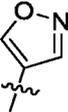
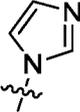
14. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–13, отличающиеся тем, что в R³ фрагмент



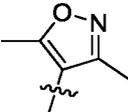
15. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–14, отличающиеся тем, что в R² C₁-C₃ алкил представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

C₁-C₃ алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси или изопропокси;

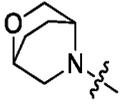
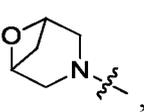
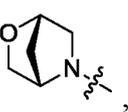
«5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или

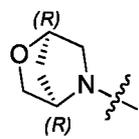
более из N, O и S», представляет собой  или  ;

«5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или

более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-1} , представляет собой  ;

«4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из

одного или более из N, O и S», представляет собой , , ,



, азетидинил, оксазепанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, тиоморфолинил или морфолинил;

«4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , представляет собой морфолинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , азетидинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , тетрагидропиранил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пиперидил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пирролидинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , пиперазинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} , тиоморфолинил, замещенный 1 или 2 R^{a-2} ;

«4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», представляет собой дигидрофуранил.

16. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–15, отличающиеся тем, что в R^{a-1} , R^{a-2} и R^{a-3} C_1 - C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

C_1 - C_6 алкил, замещенный одним или более R^{a-1-1} , независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, замещенный одним или более R^{a-1-1} ;

в R^{a-1-1} галоген представляет собой F.

17. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–16, отличающиеся тем, что в R^3 C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1} , представляет собой циклопропил, замещенный 1, 2 или

3 R^{b-1} , циклобутил, замещенный 1, 2 или 3 R^{b-1} , циклопентил, замещенный 1, 2 или 3 R^{b-1} ;

в R^{b-1} галоген представляет собой F, C_1-C_6 алкил представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, и « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} », представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил, замещенный одним или более R^{b-1-3} .

18. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–17, отличающиеся тем, что в R^{b-1-1} и R^{b-1-2} C_1-C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил;

в R^{b-1-4} и R^{b-1-5} C_1-C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил.

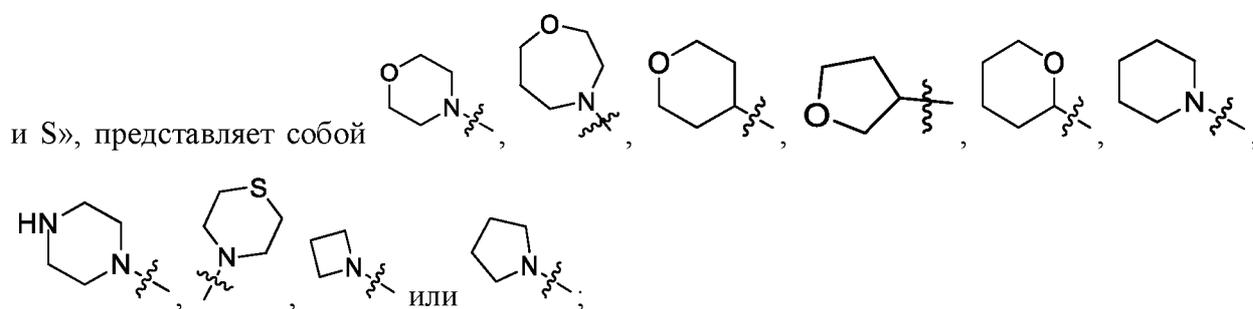
19. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–18, отличающиеся тем, что в R^{b-2} галоген представляет собой F; C_3-C_8 циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил; C_3-C_8 циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , представляет собой циклопропил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклобутил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклопентил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , циклогексил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} , или циклогептил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-1} ; «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O», представляет собой тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил; «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2} », представляет собой «тетрагидрофуранил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} » или «тетрагидропиранил, замещенный 1 или 2 R^{b-2-2} »;

в R^{b-2-1} и R^{b-2-2} и C_1-C_6 алкил независимо представляет собой метил, этил, н-пропил или изопропил; « C_1-C_6 алкил, замещенный одним или более OH» независимо представляет собой «метил, этил, н-пропил или изопропил, замещенный одним или более OH».

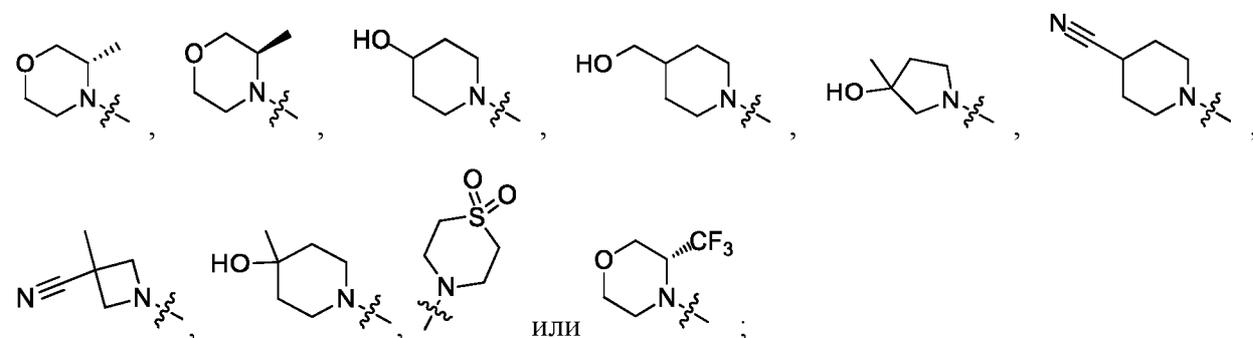
20. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–19, отличающиеся тем, что в R^3 C_1-C_6 алкил,

23. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–22, отличающиеся тем, что в R³ «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», представляет собой пиразолил.

24. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–23, отличающиеся тем, что в R² «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O

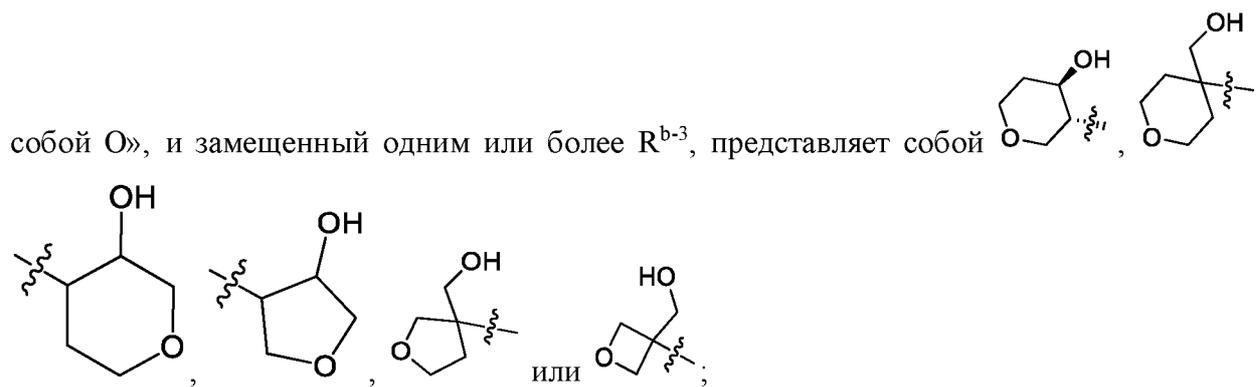
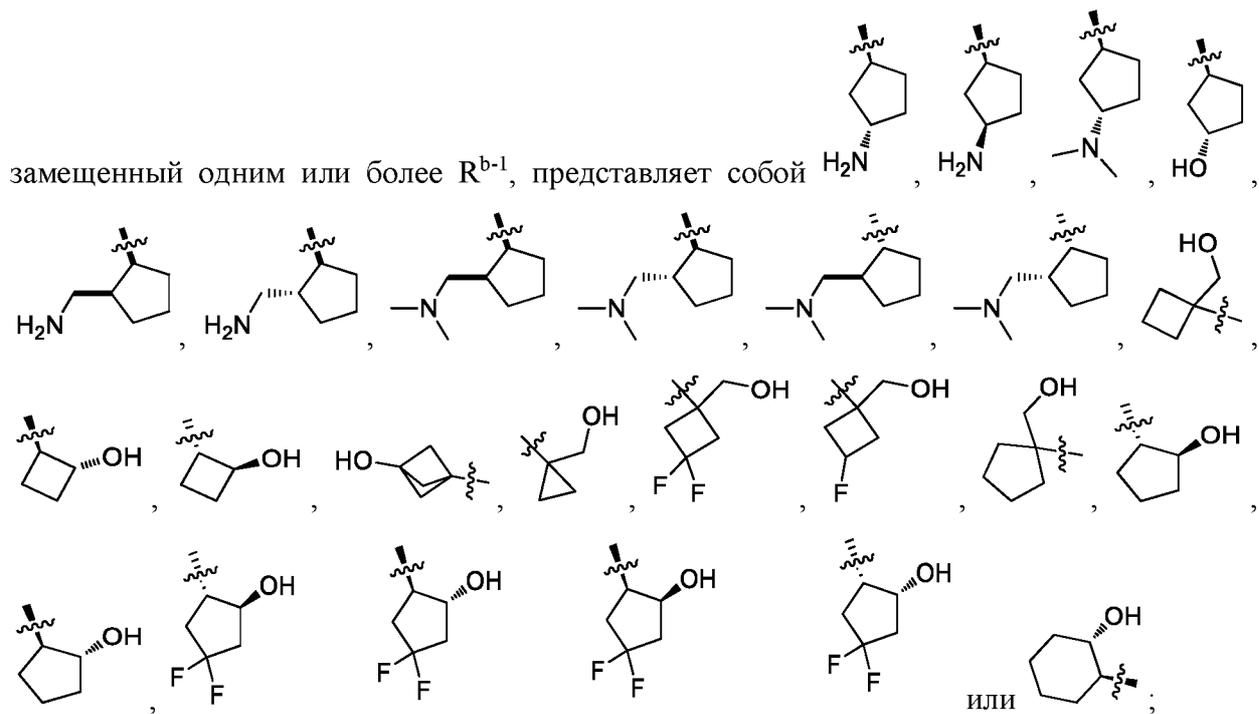


«4–12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», и замещенный одним или более R^{a-2}, представляет собой

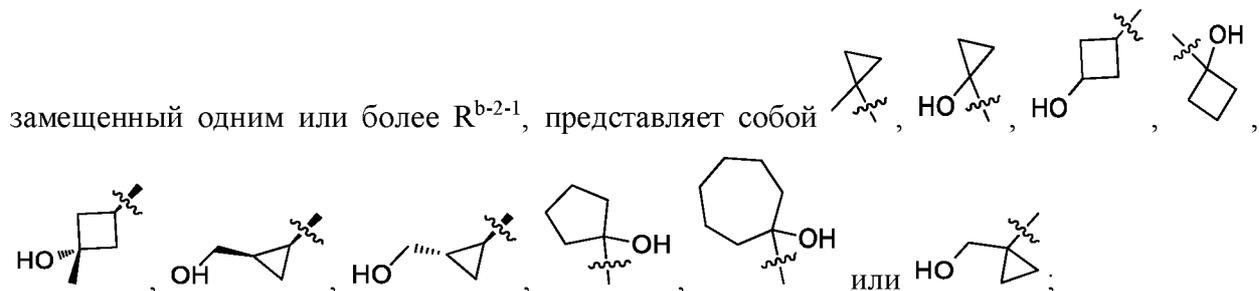


«4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», представляет собой

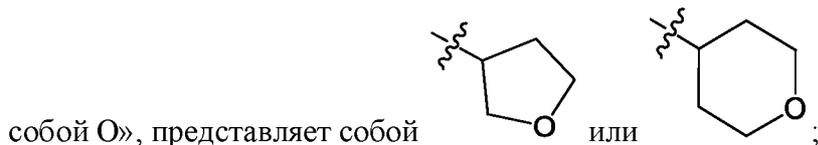
25. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–24, отличающиеся тем, что в R³ C₃-C₈ циклоалкил,

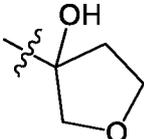


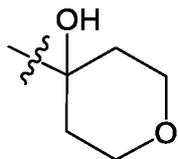
26. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–25, отличающиеся тем, что в R^{b-2} C_3 - C_8 циклоалкил,



«4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих



«4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O, и замещенный одним или более R^{b-2-2} », представляет собой  или



27. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–26, отличающиеся тем, что R^1 представляет собой CF_3 , Cl, Br или CN.

28. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–27, отличающиеся тем, что X представляет собой $C(R^4)$ и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$.

29. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–28, отличающиеся тем, что Z представляет собой CH.

30. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–29, отличающиеся тем, что если Y представляет собой O, то n_1 равен 1, и n_3 равен 0 или 1.

31. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–30, отличающиеся тем, что если количество R^{b-1} равно

одному, то R^{b-1} представляет собой OH , $-\text{NR}^{b-1-1}\text{R}^{b-1-2}$ или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более R^{b-1-3} »; если количество R^{b-1} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-1} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH ».

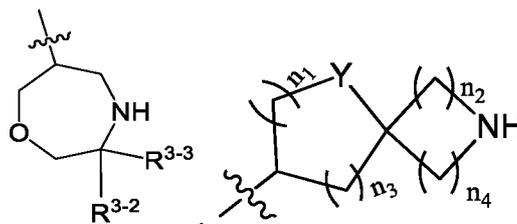
32. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–31, отличающиеся тем, что если количество R^{b-2} равно одному, то R^{b-2} представляет собой OH , $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O , и замещенный одним или более R^{b-2-2} »; если количество R^{b-2} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2} представляет собой OH , $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-2-1} , или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O , и замещенный одним или более R^{b-2-2} »; при этом если количество R^{b-2-1} равно одному, то R^{b-2-1} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH »; если количество R^{b-2-1} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2-1} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH »; если количество R^{b-2-2} равно одному, то R^{b-2-2} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH »; если количество R^{b-2-2} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-2-2} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH ».

33. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–32, отличающиеся тем, что если количество R^{b-3} равно одному, то R^{b-3} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH »; если количество R^{b-3} равно нескольким, то по меньшей мере один R^{b-3} представляет собой OH или « $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил, замещенный одним или более OH ».

34. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–33, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой H , галоген, «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N , O и S » и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N , O и S », «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из

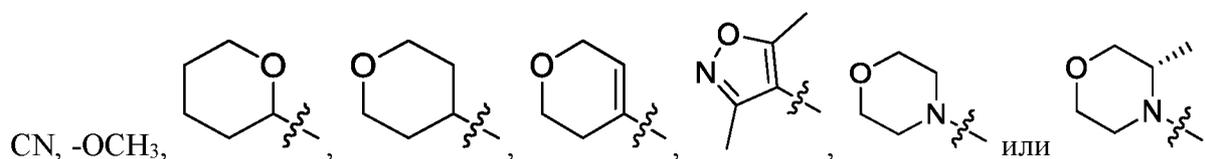
одного или более из N, O и S» и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», C_1 - C_6 алкокси или CN; при этом R^{a-1} и R^{a-2} имеют значения, определенные в п. 1 или 2.

35. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–34, отличающиеся тем, что R^3 представляет собой C_1 - C_6

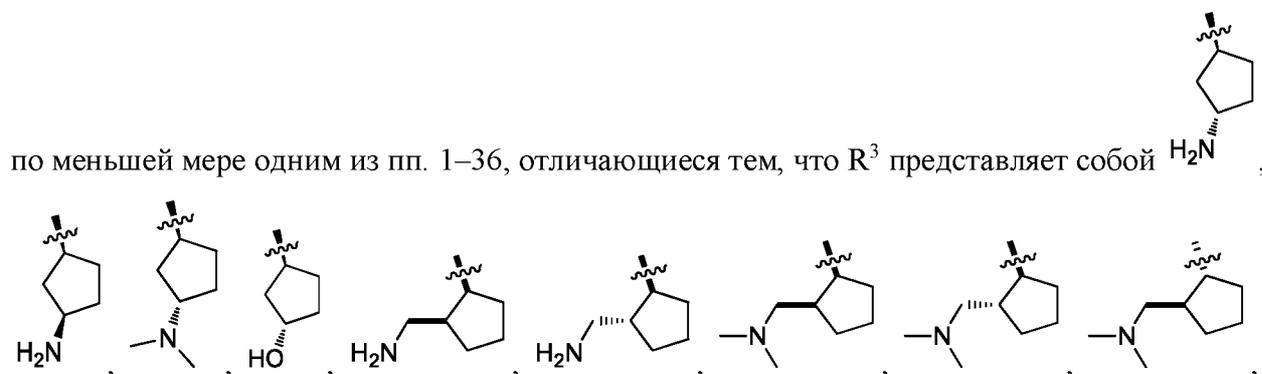


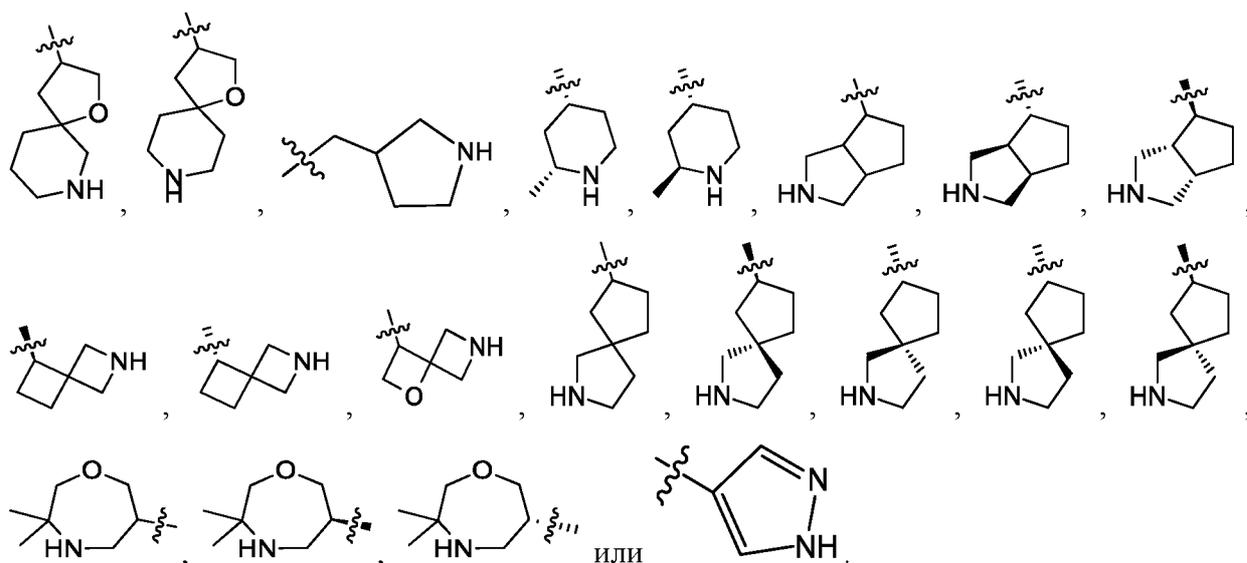
алкил, замещенный одним или более R^{b-2} , или «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, представляющих собой O», и замещенный одним или более R^{b-3} , при этом n_1 , n_2 , n_3 , n_4 , Y, R^{3-2} , R^{3-3} , R^{b-2} и R^{b-3} имеют значения, определенные в п. 1 или 2.

36. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–35, отличающиеся тем, что R^2 представляет собой H, F,



37. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с

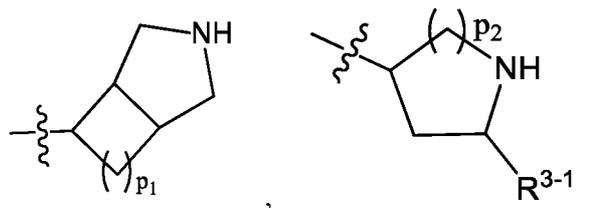


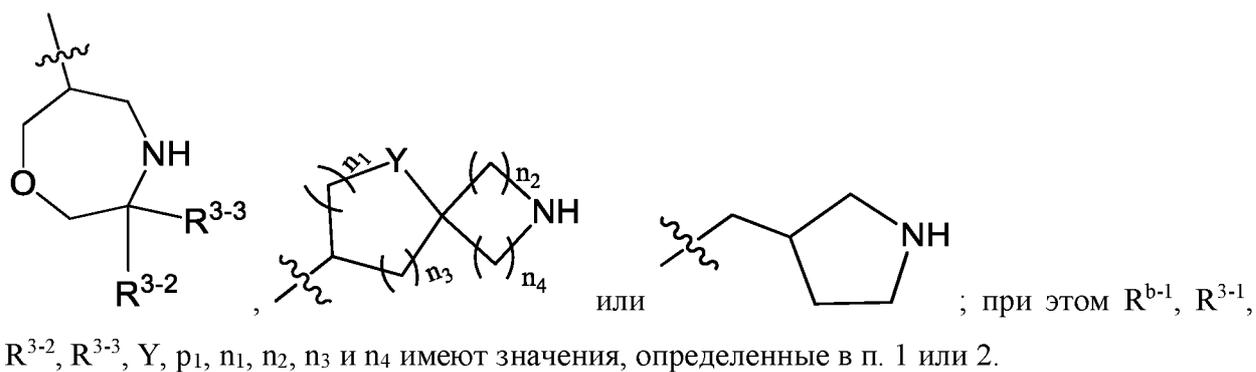


38. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–37, отличающиеся тем, что если X представляет собой $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$, то R^2 представляет собой H, галоген, C_1-C_6 алкокси или CN; если X представляет собой N, то R^2 представляет собой «5-10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», и замещенный одним или более R^{a-1} , «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», «4-12-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», и замещенный одним или более R^{a-2} , «4-12-членный гетероциклоалкенил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранных из одного или более из N, O и S», или CN, при этом R^{a-1} и R^{a-2} имеют значения, определенные в п. 1 или 2.

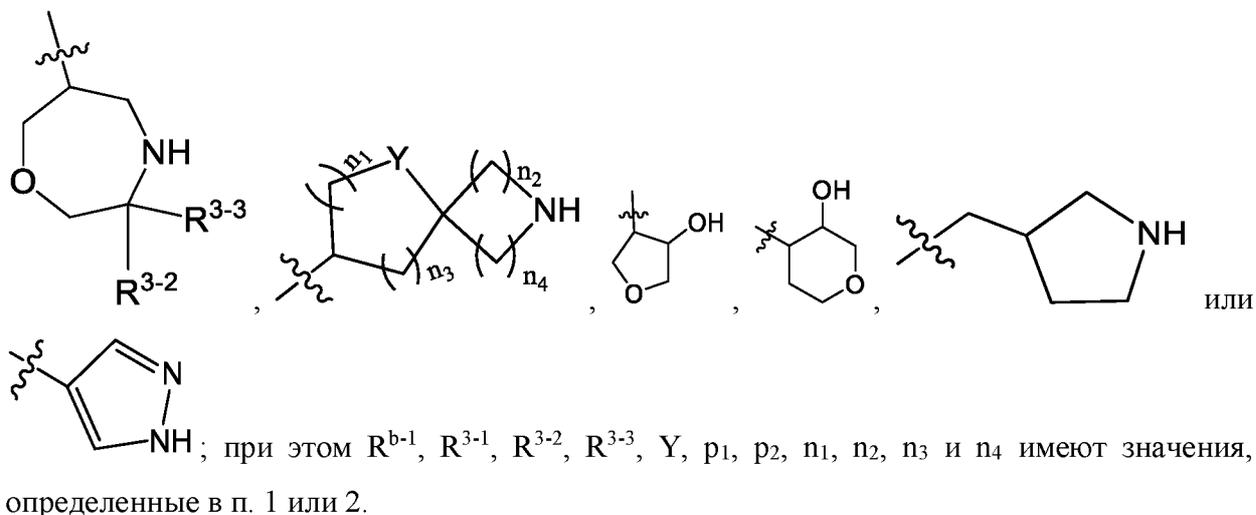
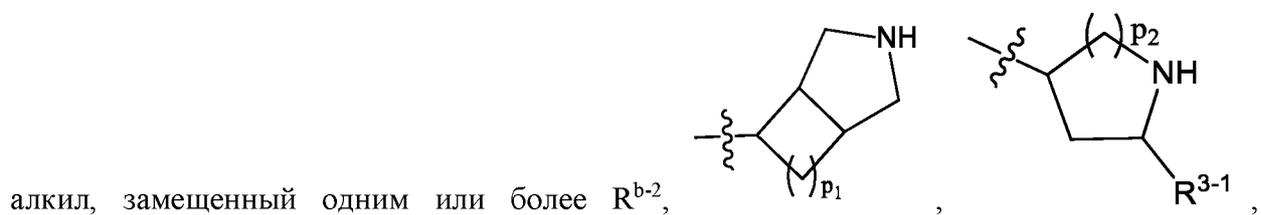
39. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–38, отличающиеся тем, что если X представляет собой $C(R^4)$, и R^4 представляет собой $-P(=O)Me_2$, то R^3 представляет собой C_3-C_8 циклоалкил,

замещенный одним или более R^{b-1} ,

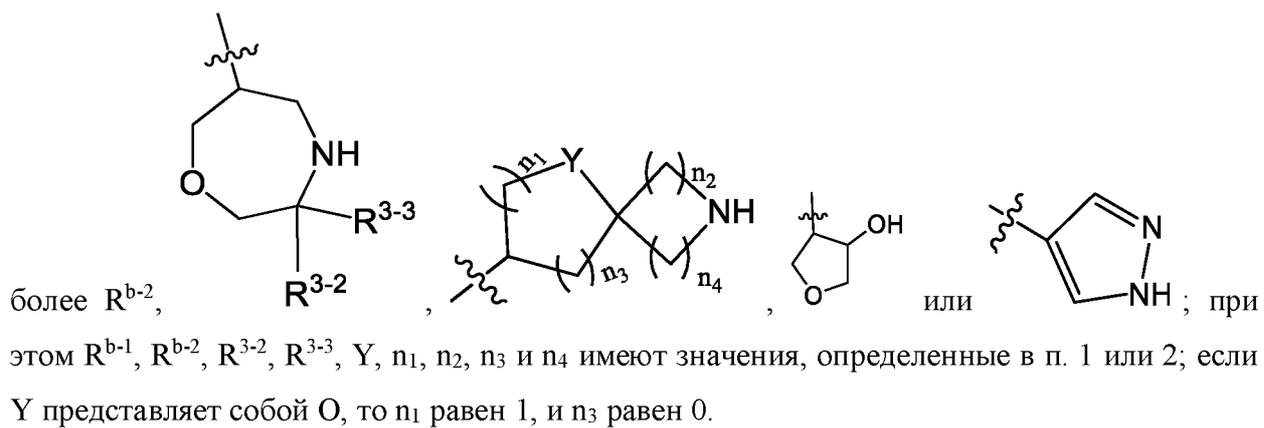




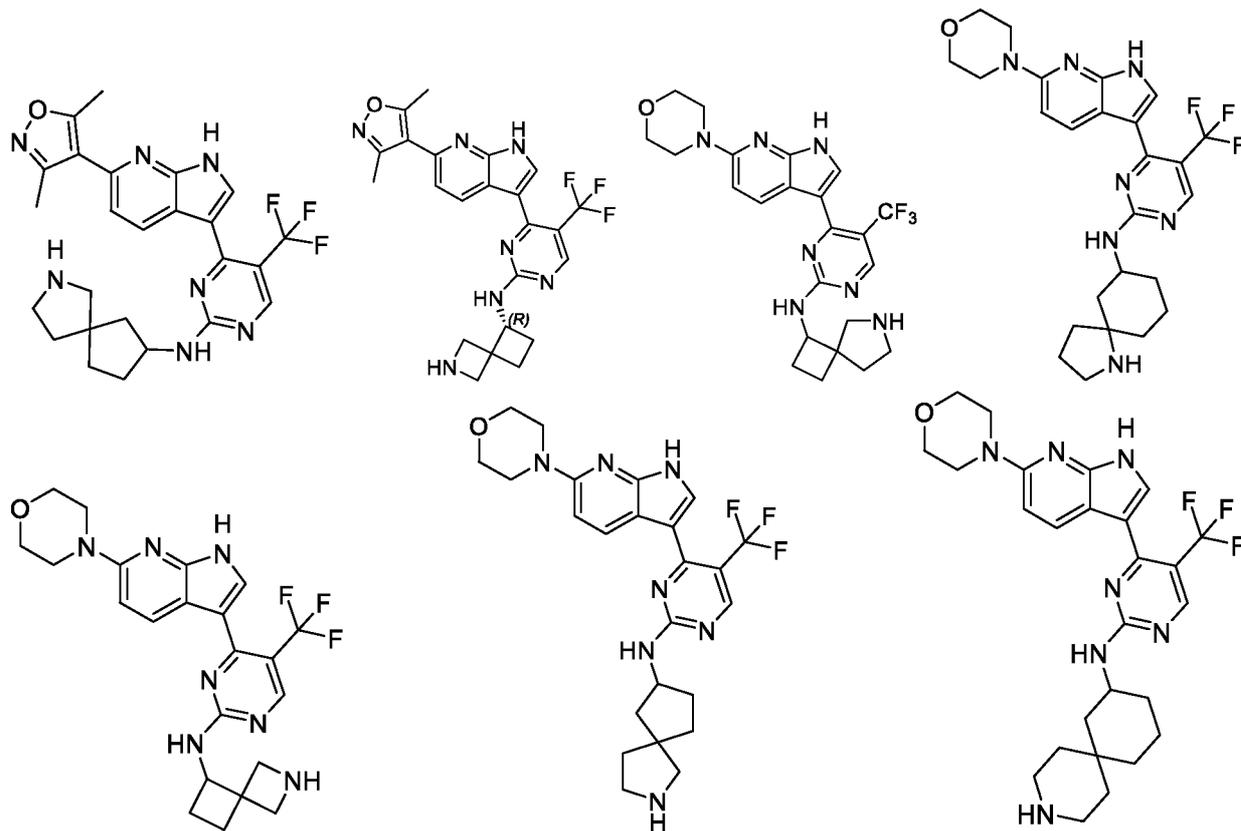
40. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–39, отличающиеся тем, что если X представляет собой N, то R³ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1}, C₁-C₆

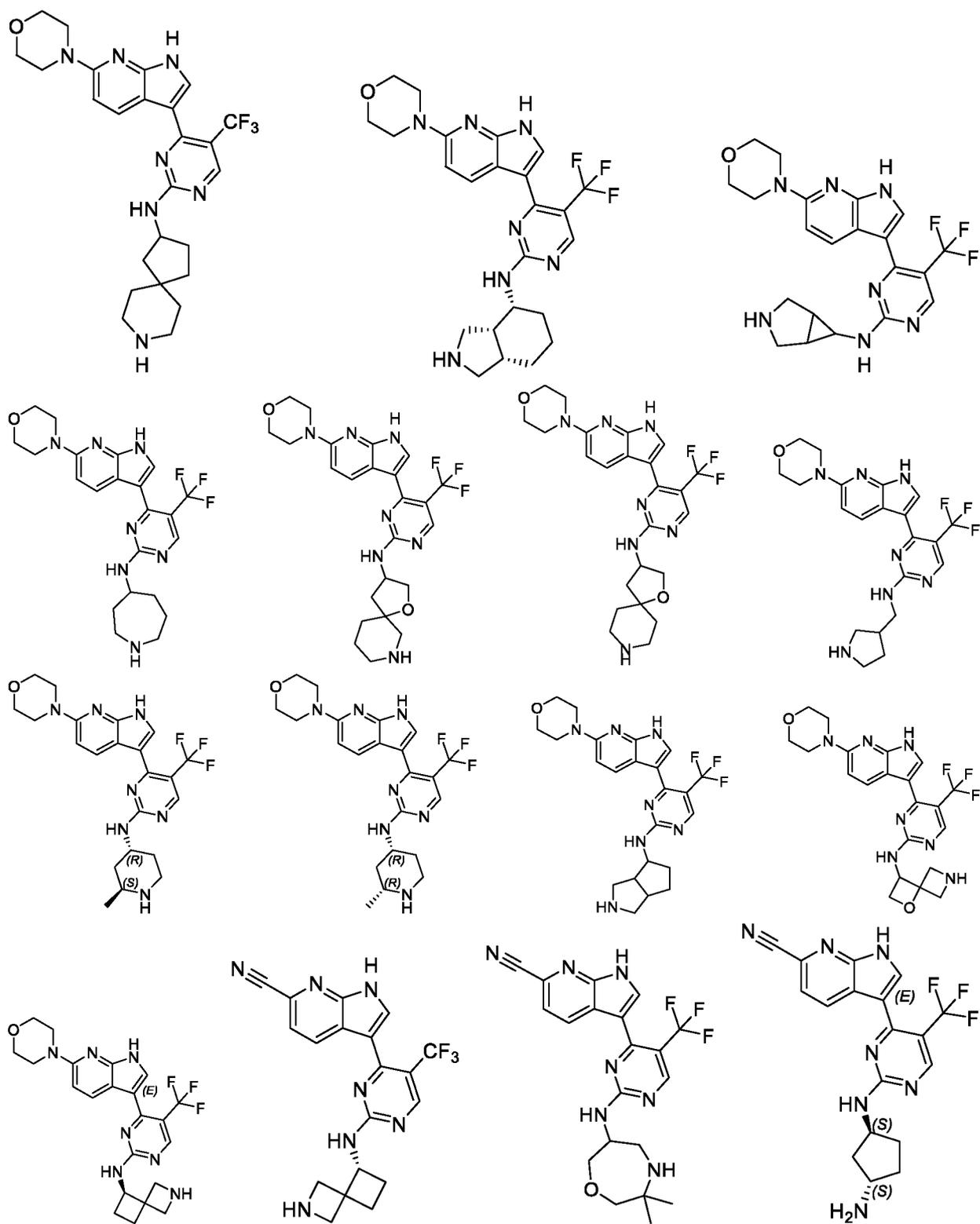


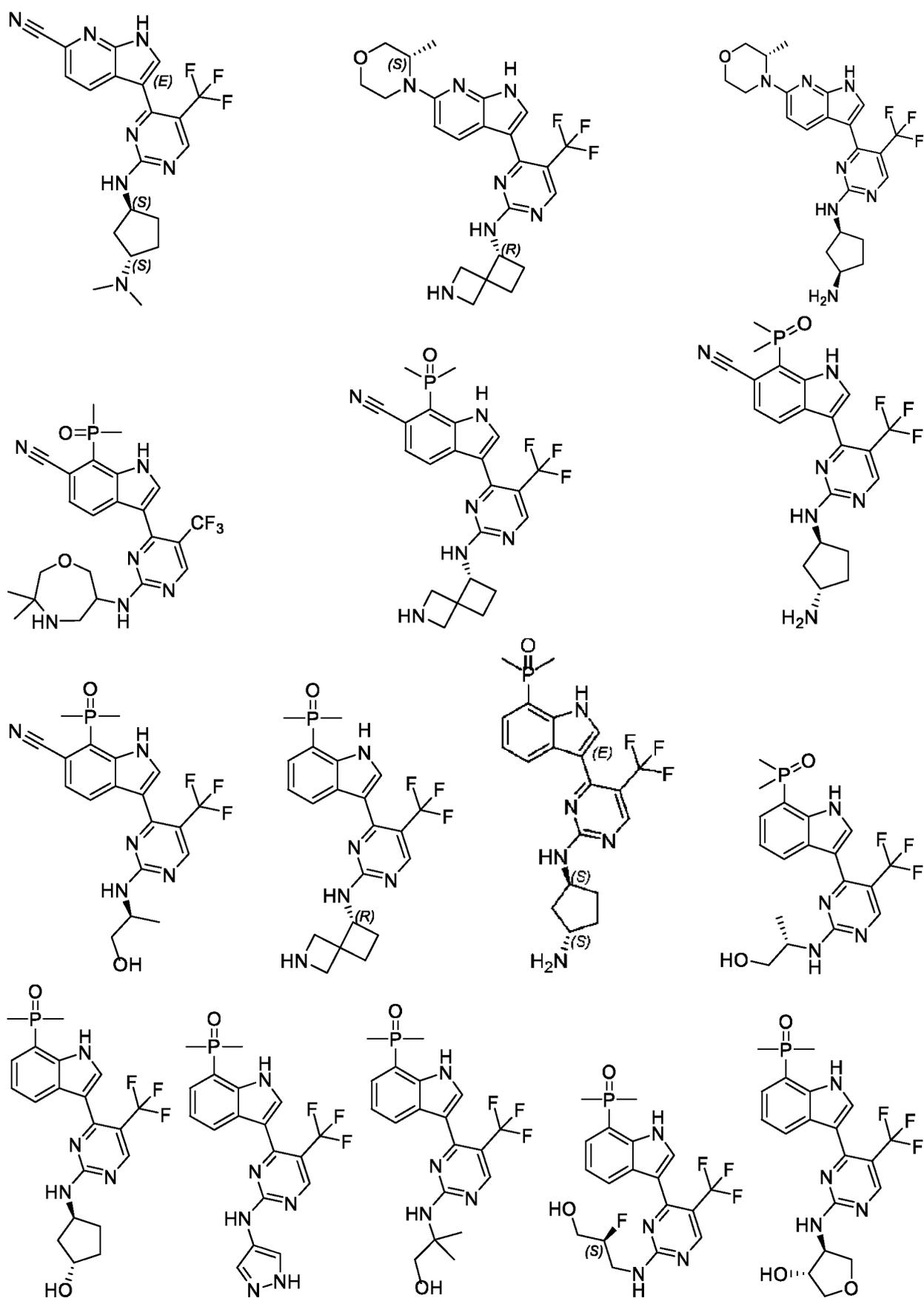
41. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–40, отличающиеся тем, что R³ представляет собой C₃-C₈ циклоалкил, замещенный одним или более R^{b-1}, C₁-C₆ алкил, замещенный одним или

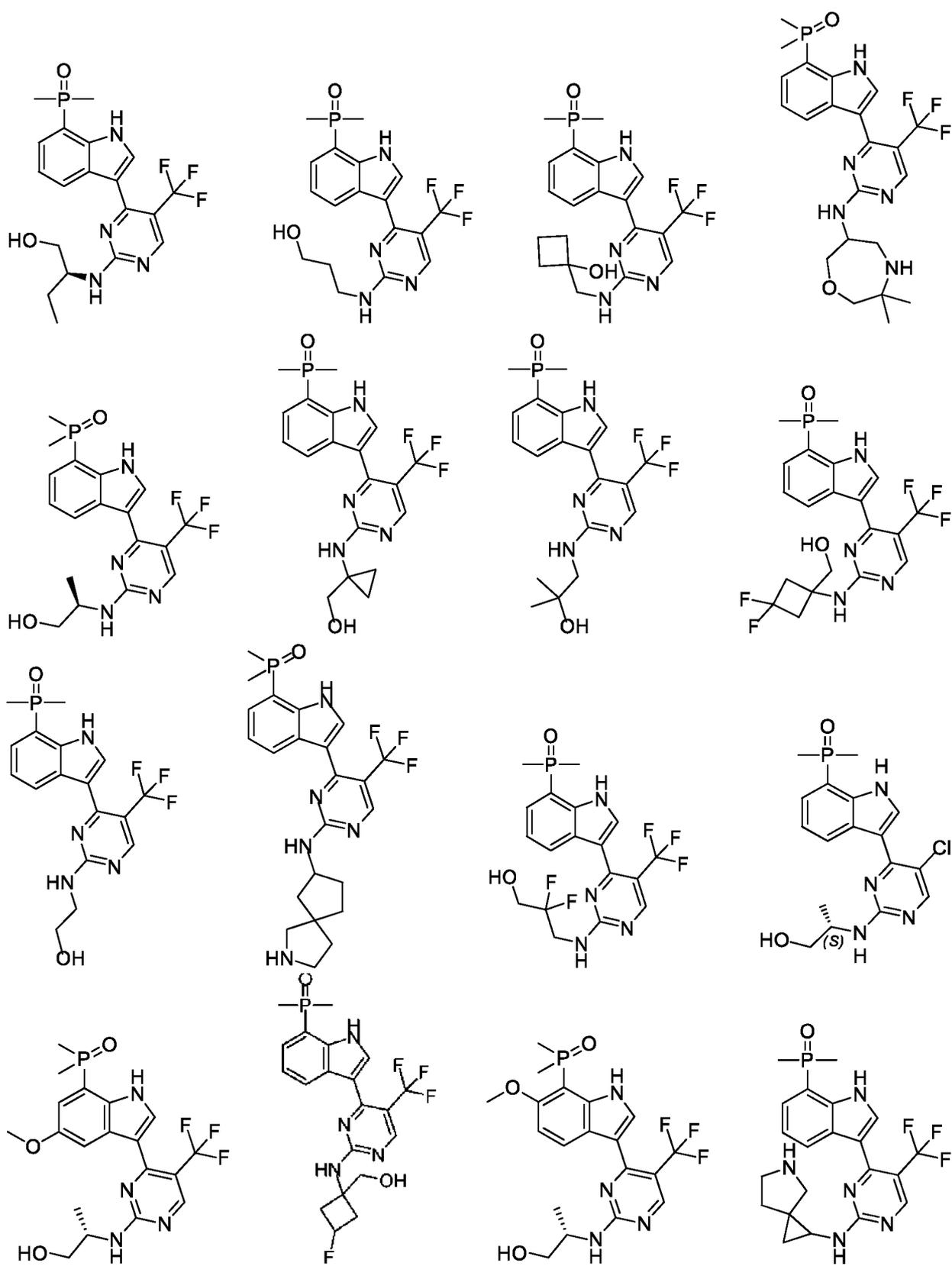


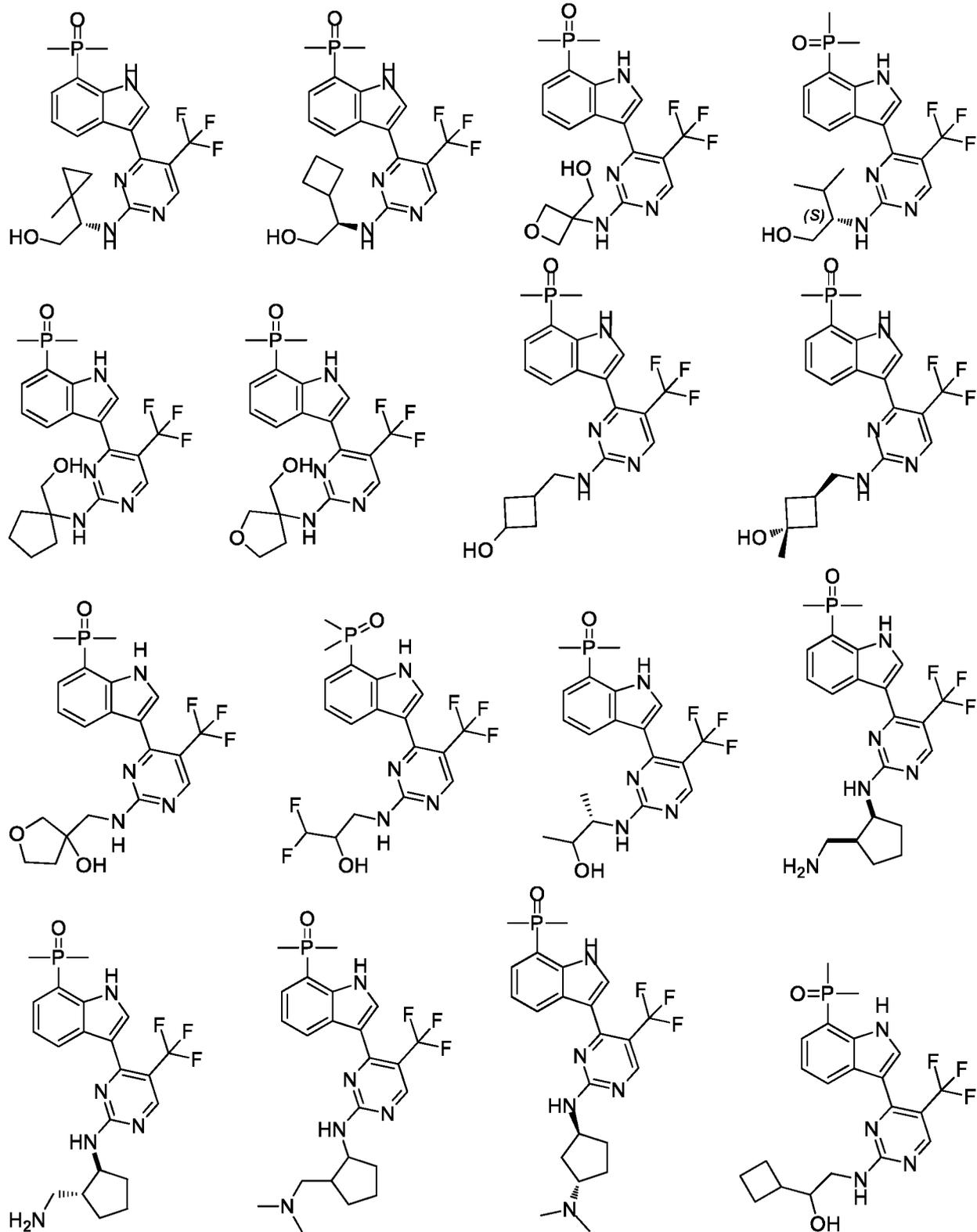
42. Соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных соединений по пп. 1-41, отличающиеся тем, что соединение, представленное формулой I-A, представляет собой любое из следующих соединений:

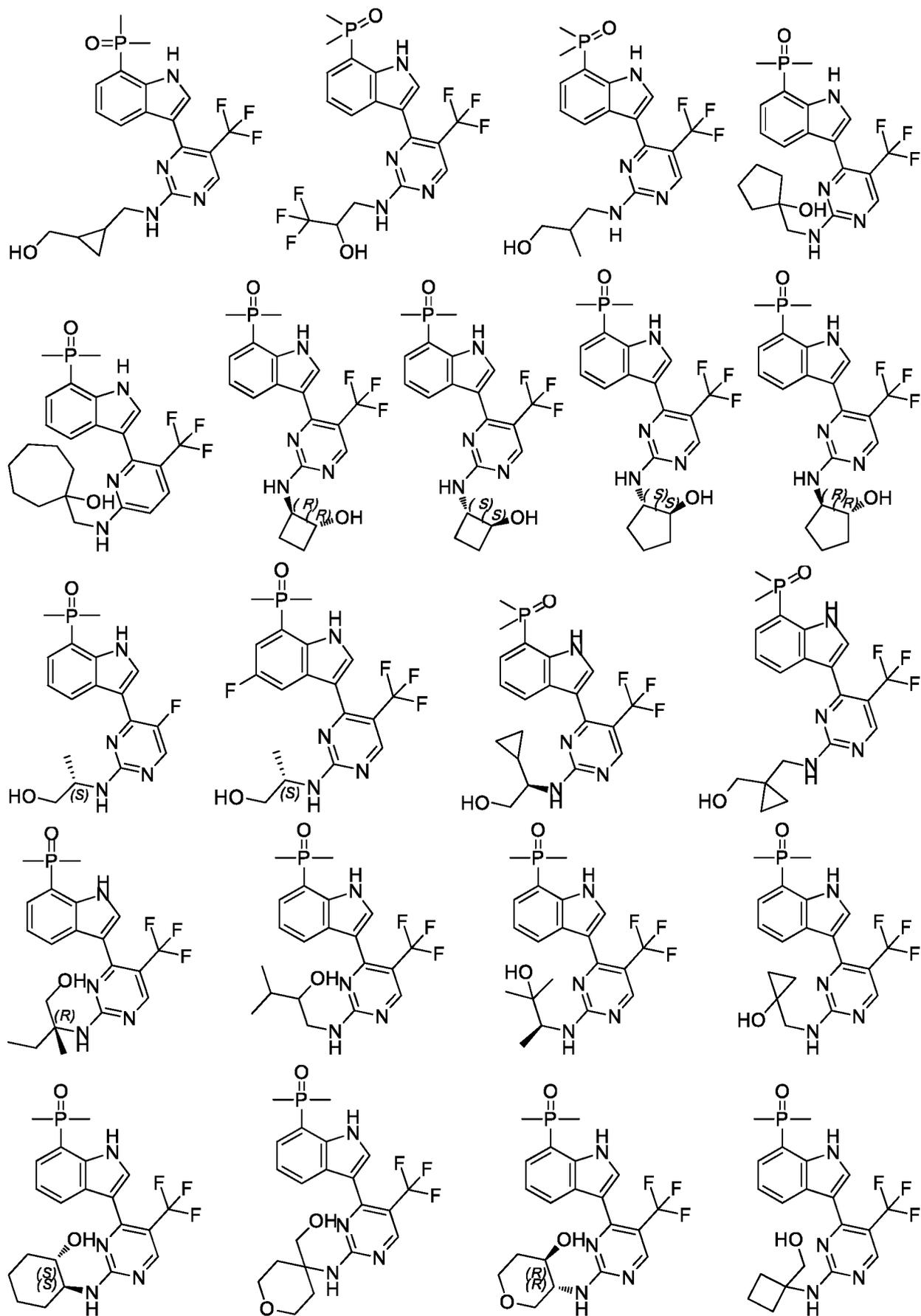


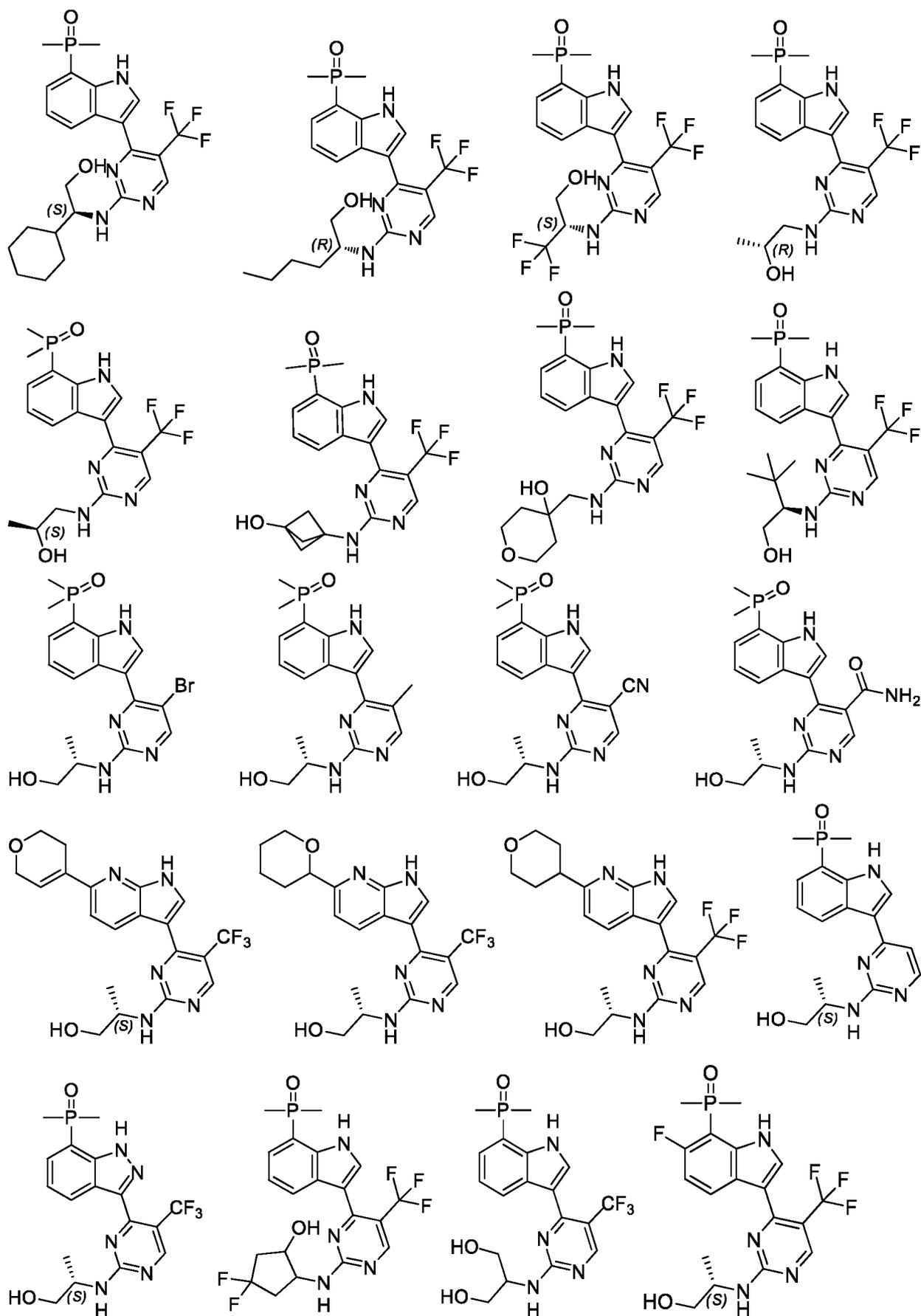












43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой I-A, его стереоизомер, его диастереоизомер или фармацевтически приемлемая

соль любого из описанных веществ, или кристаллическая форма или сольват любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–42, и фармацевтическое вспомогательное вещество.

44. Применение соединения, представленного формулой I-A, его стереоизомера, его диастереоизомера или фармацевтически приемлемой соли любого из описанных веществ, или кристаллической формы или сольвата любого из описанных веществ в соответствии с по меньшей мере одним из пп. 1–42, или фармацевтической композиции по п. 43 для предотвращения и/или лечения пролиферативных заболеваний; предпочтительно, пролиферативное заболевание представляет собой раковые заболевания (например, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, рак молочной железы, рак яичника, рак головного мозга, рак легкого, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, меланома, рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, рак пищевода, рак кости, нейробластома, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, тестикулярный рак, эпителиальная саркома, саркома мягких тканей, множественная миелома), доброкачественные новообразования, ангиогенез, воспалительные заболевания, аутовоспалительные заболевания и аутоиммунные заболевания.