

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 046642

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2024.04.03

(21) Номер заявки  
202192881

(22) Дата подачи заявки  
2020.04.22

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4545 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) 4Н-ПИРРОЛО[3,2-с]ПИРИДИН-4-ОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) 62/838,051; 62/940,036

(32) 2019.04.24; 2019.11.25

(33) US

(43) 2022.03.17

(86) PCT/EP2020/061176

(87) WO 2020/216781 2020.10.29

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ  
(DE); ДЗЕ БРОД ИНСТИТЮТ,  
ИНК.; ДЭЙНА-ФАРБЕР КЭНСЕР  
ИНСТИТЮТ, ИНК. (US)

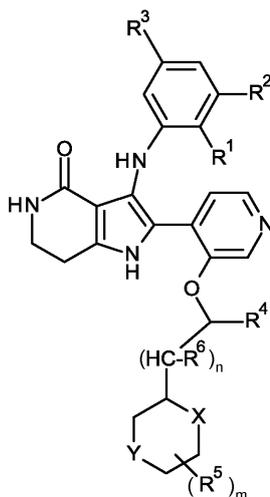
(72) Изобретатель:  
Зигель Стефан (DE), Зигель  
Франциска (US), Шульце Фолькер,

Бергер Маркус, Грэм Кит, Зюльце  
Детлеф, Бёмер Ульф, Корр Даниэль,  
Шрёдер Йенс, Мённинг Урзула, Нихус  
Михаэль (DE), Мейерсон Мэттью,  
Гройлих Хайди, Каплан Бетани (US)

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

(56) WO-A1-2016120196

(57) Соединения формулы (I)



(I),

способы их получения и их применение в качестве фармацевтических препаратов.

B1

046642

046642

B1

### Область применения изобретения

Изобретение относится к замещенным 4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оновым соединениям, способу их получения и вариантам их применения.

### Предпосылки создания изобретения

Семейство тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR или EGF-рецептор) состоит из 4 членов: EGFR (ErbB1, Her1), ERBB2 (Her2), ERBB3 (Her3) и ERBB4 (Her4). EGFR опосредует активацию сигнальных путей MAPK и PI3K и тем самым регулирует пролиферацию, дифференциацию, миграцию и выживаемость клеток (Пао и др., 2010). Амплификация, сверхэкспрессия и мутации гена EGFR часто наблюдаются при различных признаках злокачественного новообразования и связаны с плохим прогнозом (Gridelli и др., 2015).

При аденокарциноме легких, мутации EGFR распространены у приблизительно 15% западных пациентов и вплоть до 50% восточноазиатских пациентов (Paetz и др., 2004). Эти мутации типично встречаются в одном из четырех экзонов - в экзонах 18-21 - в киназном домене EGFR (Paetz и др., 2004). Наиболее распространенными активирующими мутациями в EGFR являются точечная мутация в экзоне 21, приводящая к замене лейцина на аргинин (L858R), и мелкая делеция внутри рамки считывания в экзоне 19, которая приводит к удалению четырех аминокислот (del19/del746-750) (Пао и др., 2010). Одобренные управлением по контролю за продуктами и лекарствами США ингибиторы гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб, нацеленные на мутации в экзонах 18, 19 и 21 EGFR, эффективны у пациентов, но ответ часто бывает непродолжительным (Mok и др., 2009; Sequist и др., 2013). Резистентность у таких пациентов часто возникает в ответ на приобретение второй мутации, T790M (Пао и др., 2005). Ингибиторы второго поколения, например, афатиниб, необратимо нацелены на эту мутацию, но по-прежнему являются мощными ингибиторами EGFR дикого типа, что приводит к ограничивающей дозу токсичности и недостаточной эффективности у пациентов. Необратимый ингибитор третьего поколения, осимертиниб, который максимизирует активность в отношении T790M при минимизации активности в отношении EGFR дикого типа, эффективен у пациентов с мутантом T790M и в настоящее время является стандартным лечением для T790M-положительных пациентов (Mok и др., 2017). Осимертиниб также одобрен в качестве терапии первой линии для пациентов с мутациями EGFR в экзонах 19 или 21 (Soria и др., 2018).

Однако, у пациентов также развивается резистентность к необратимым ингибиторам EGFR третьего поколения, таким как осимертиниб. Одним из основных выявленных механизмов резистентности к осимертинibu является появление мутации цистеина в положении 797, заключающейся в его замене на серин, что приводит к потере ковалентно взаимодействующего цистеина и потере чувствительности к необратимым ингибиторам EGFR, после чего прогрессирующим пациентам в настоящее время доступны только ограниченные возможности лечения (Thress и др., 2015; Oxnard и др., 2018). Такие мутации C797S также могут возникать при применении осимертинива в качестве терапии первой линии при отсутствии мутации T790M (Ramalingham и др., 2018a; Ramalingham и др., 2018b). Новая направленная терапия, которая способна конкретно воздействовать на приобретенную резистентную мутацию EGFR-C797S, будет очень полезна для таких пациентов.

В противоположность этому, и за исключением A763\_Y764insFQEA, мелкие инсерции внутри рамки считывания в экзоне 20 EGFR резистентны ко всем клинически одобренным ингибиторам EGFR в дозах, достижимых у пациентов с раком легких, и составляют неудовлетворенную медицинскую потребность (Yasuda и др., 2013).

Пациенты с инсерциями в экзоне 20 EGFR, такими как V769\_D770insASV, D770\_N771insSVD, D770\_N771insNPG, N771\_P772insH, H773\_V774insH, H773\_V774insNPH, V774\_C775insHV, демонстрируют особенно низкие показатели ответной реакции на все одобренные в настоящее время направленные на EGFR способы терапии, что приводит к значительному снижению выживаемости без прогрессирования, а также общей выживаемости (Chen и др., 2016). Это было показано для ингибиторов первого поколения эрлотинива и гефитинива, а также для ингибитора второго поколения афатинива (Chen и др., 2016; Yang и др., 2015).

Таким образом, стандартным лечением для пациентов с инсерциями в экзоне 20 EGFR в настоящее время является химиотерапия.

Такой же профиль резистентности наблюдался для инсерционных мутаций в экзоне 20 в ERBB2 (например, ERBB2 A775\_G776insYVMA имеет наибольший показатель распространенности), еще одного члена семейства рецепторов EGF (Arcila и др., 2012), и некоторых необычных мутаций EGFR, таких как L681Q (Chiu и др., 2015).

Несколько необратимых ингибиторов в настоящее время проходят клинические испытания для лечения пациентов с инсерцией в экзоне 20 EGFR: осимертиниб, первоначально одобренный для лечения пациентов с T790M мутантом NSCLC (Floc'h и др., 2018); позиотиниб (HM-781-36B), нейтральный ингибитор ran-Her, нацеленный на EGFR, Her2/neu и Her4 (Robichaux и др., 2018); а также TAK-788 (AP32788) (Doebele и др., ASCO 2018). Среди них, первые клинические данные были опубликованы для позиотинива и TAK-788. Оба соединения четко демонстрируют клиническую эффективность у пациентов с инсерцией в экзоне 20 EGFR. Однако в случае обоих клинических испытаний сообщалось о серьезных нежелательных явлениях, опосредованных ингибированием EGFR дикого типа, и эти нежелатель-

ные явления могут ограничить клиническую применимость.

Относительно недавно были опубликованы новые данные доклинических исследований для двух дополнительных соединений, демонстрирующих активность в отношении EGFR с инсерцией в экзоне 20: TAS6417 (TCP-064) и соединение 1a (Hasako и др., 2018; Jang и др., 2018). Для этих двух соединений клинические результаты пока отсутствуют.

Таким образом, мутант EGFR является многообещающей мишенью для лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований. В частности, пациенты с первичной резистентностью, развившейся вследствие инсерций в экзоне 20 EGFR, к одобренным способам, нацеленным на EGFR, на сегодняшний день имеют лишь несколько вариантов лечения, и существует большая потребность в новых альтернативных и/или улучшенных терапевтических средствах с целью обеспечения таких пациентов эффективными и хорошо переносимыми способами терапии (Oxnard и др., 2013). Таким образом, мощные ингибиторы мутанта EGFR, в частности, мутанта EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, которые демонстрируют селективность, улучшенную в сопоставлении с EGFR дикого типа, представляют собой ценные соединения, которые должны дополнять возможности терапевтического лечения либо в виде отдельных средств, либо в комбинации с другими лекарственными препаратами.

#### **Краткое изложение сущности изобретения**

Настоящее изобретение обеспечивает соединения, которые ингибируют мутант EGFR; в особенности, EGFR, включающий один или несколько инсерционных мутаций в экзоне 20, мутацию L858R или мелкую делецию внутри рамки считывания в экзоне 19, в присутствии или отсутствие мутации C797S. Эти соединения, кроме того, обладают пониженной активностью по отношению к EGFR дикого типа.

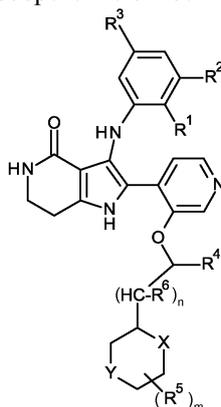
Было обнаружено, что соединения настоящего изобретения обладают неожиданными и выгодными свойствами.

В частности, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют мутант EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, в частности, с D770\_N771ins SVD инсерцией в экзоне 20 с IC<sub>50</sub> ниже 5 нМ. Более того, неожиданно было обнаружено, что указанные соединения дополнительно демонстрируют клеточную активность ниже 1 мкМ в клеточных линиях BA/F3, закоривающих EGFR с V769\_D770insASV, D770\_N771insSVD, D770\_N771insNPG, N771\_P772insH или H773\_V774insNPH инсерциями в экзоне 20. Более того, описанные в данной заявке соединения активны в клеточных линиях BA/F3, закоривающих D770\_N771insSVD C797S. Кроме того, описанные в данной заявке соединения эффективно ингибируют пролиферацию клеточных линий BA/F3, несущих активирующие мутации EGFR с или без мутаций C797S приобретенной резистентности (EGFR E746\_A750del, L858R, E746\_A750del C797S, L858R C797S), необычных мутаций EGFR (EGFR L681Q), или ERBB2 инсерции в экзоне 20 A775\_G776insYVMA.

Неожиданно эти соединения дополнительно проявляют по меньшей мере 5-ти кратную селективность в антипролиферативном анализе с клеточными линиями BA/F3, закоривающими EGFR с D770\_N771ins SVD инсерцией в экзоне 20, в сопоставлении с клетками BA/F3 дикого типа, закоривающими EGFR, и вследствие этого их можно применять для лечения или профилактики заболеваний неконтролируемого(ой) роста клеток, пролиферации и/или выживаемости, неподходящих клеточных иммунных ответов, или неподходящих клеточных воспалительных ответов или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым(ой) ростом клеток, пролиферацией и/или выживаемостью, неподходящими клеточными иммунными ответами, или неподходящими клеточными воспалительными ответами, опосредованными мутантом EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, и/или уменьшения (или блокировки) пролиферации клеток, закоривающих EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, например, таких как гематологические опухоли, солидные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая ренальные опухоли, опухоли мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы.

### Описание изобретения

В соответствии с первым аспектом, изобретение относится к соединению формулы (I)



(I),

в которой  $R^1$  представляет собой метил, этил, трифторметил, 2,2-дифторэтил, циано, хлор, бром, метокси или дифторметокси;

$R^2$  представляет собой водород, метил, этил, фтор, хлор или бром;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород или метил;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой водород, трифторметил или  $C_1$ - $C_3$ -алкил, причем

$R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  независимо в каждом случае представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил;

$R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -галогеналкил;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -галогеналкил;

X представляет собой NR или O;

Y представляет собой NR<sup>8</sup> или O;

m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксиду, соли или таутомеру указанного соединения, или соли указанного N-оксида или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере две  $R^5$  группы являются геминальными группами (т.е. группами, присоединенными к одному и тому же атому углерода).

Во втором аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где

$R^1$  представляет собой метил, этил, хлор, метокси или дифторметокси;

$R^2$  представляет собой метил, этил, фтор или хлор;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород или метил;

$R^5$  представляет собой водород, метил или трифторметил, причем

$R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  представляет собой водород, метил или трифторметил;

$R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -фторалкил;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -фторалкил;

X представляет собой NR<sup>7</sup> или O;

Y представляет собой NR<sup>8</sup> или O;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксиду, соли или таутомеру указанного соединения, или соли указанного N-оксида или таутомера.

В третьем аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, где

$R^1$  представляет собой метил, этил, хлор или метокси;

$R^2$  представляет собой фтор или хлор;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород или метил, причем

$R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  представляет собой водород;

$R^7$  представляет собой метил;

R<sup>8</sup> представляет собой метил, 2,2,2-трифторэтил или 2,2-дифторэтил;

X представляет собой NR<sup>7</sup> или O;

Y представляет собой NR<sup>8</sup> или O;

m представляет собой 0, 1, или 2;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксиду, соли или таутомеру указанного соединения, или соли указанного N-оксида или таутомера.

В четвертом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как описано выше, которое выбирают из группы, состоящей из:

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(2,3-дихлоранилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(2,3-дихлоранилино)-2-(3-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(2,3-дихлоранилино)-2-(3-{[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она



2-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-[(2*S*)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-(3-[(2*S*)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(2*S*)-4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(3*R*)-4-метилморфолин-3-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(2*S*)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(2*R*)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-[(2*S*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(2*S*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-[(2*S*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-[(2*R*)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4*H*-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{1-[1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(1S)-1-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(1S)-1-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(1R)-1-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(1R)-1-[(2R)-1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{{1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{{5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{{(2R)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

2-(3-{{(2S)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-{{1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-{{(1R)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-{{(1S)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-{{(1R)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-{{(1S)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она

Дополнительный аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), которые представлены в виде их солей.

Следует понимать, что настоящее изобретение относится к любой подкомбинации в рамках любого из вариантов осуществления или аспектов настоящего изобретения - соединений общей формулы (I), как указано выше.

Еще более конкретно, настоящее изобретение охватывает соединения общей формулы (I), которые раскрыты в разделе "Примеры" данного текста ниже.

В соответствии с другим аспектом, настоящее изобретение охватывает способы получения соединений настоящего изобретения, которые включают стадии, как описано в Экспериментальном разделе данного описания.

Другим вариантом осуществления изобретения являются соединения, раскрытые в разделе "Формула изобретения", или раскрытые аналоги приведенных в качестве примеров соединений и их комбинации.

Определения.

Следует понимать, что раскрытые в настоящей заявке варианты осуществления не следует понимать как отдельные варианты осуществления, которые не связаны друг с другом. Признаки, обсуждаемые в одном варианте осуществления или аспекте изобретения, предназначены для раскрытия также в связи с другими вариантами осуществления или аспектами изобретения, показанными в настоящей заявке. Если в одном случае конкретный признак раскрывается не в одном варианте осуществления или аспекте изобретения, а в другом, специалисту в данной области будет понятно, что это не обязательно означает, что указанный признак не предназначен для раскрытия в указанном ином варианте осуществления или аспекте изобретения. Специалисту в данной области будет понятно, что суть настоящей заявки состоит в том, чтобы раскрыть упомянутый признак также и для иного варианта осуществления или аспекта изобретения, но только для целей ясности и сохранения настоящего описания в объеме, не выходящем за разумные рамки. Например, следует понимать, что все аспекты, варианты осуществления, фармацевтические композиции, комбинации, применения и/или способы настоящего изобретения, определенные в настоящей заявке для соединений формулы (I), также относятся к более конкретным вариантам осуществления соединений формулы (I), таким как, но не ограничиваясь ими, соединения формулы (Ia), и наоборот.

Кроме того, следует понимать, что содержание документов, которые упоминаются в настоящей заявке, полностью включено посредством ссылки, например, для целей обеспечения преемственности опыта, как, например, в случае обсуждения способа, детали которого описаны в указанном документе. Такой подход позволяет сохранить настоящее описание в объеме, не выходящем за разумные рамки.

Структурные составляющие, которые являются необязательно замещенными, как указано в данной заявке, могут быть замещены, если не указано иначе, один или несколько раз независимо друг от друга в любом возможном положении. Когда какая-либо переменная встречается более одного раза в какой-либо структурной составляющей, каждое определение является независимым. Например, когда  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и/или  $R^4$  встречаются более одного раза в любом соединении формулы (I), каждое определение  $R^1$ ,  $R^{1a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{1c}$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  является независимым.

Если структурная составляющая состоит из более чем одной части, как, например,  $C_1$ - $C_4$ -алкокси- $C_2$ - $C_4$ -алкил, возможный заместитель может находиться в любой из этих частей в любом подходящем положении. Дефис в начале или в конце структурной составляющей обозначает место присоединения к остальной части молекулы. Если кольцо является замещенным, заместитель может находиться в любом подходящем положении кольца, а также на атоме азота кольца, если это является подходящим.

Термин "включающий (содержащий)", при применении в описании охватывает "состоящий из".

Если в рамках описания используется выражение "как упомянуто выше" или "упомянуто выше", "как указано выше", речь идет о любом из раскрытий, сделанных в рамках описания на любой из предыдущих страниц.

Если в рамках описания используется выражение "как упомянуто в данной заявке", "описано в данной заявке", "обеспечено в данной заявке" или "как упомянуто в настоящем тексте", или "указано в данной заявке", речь идет о любом из раскрытий, сделанных в рамках описания на любой из предыдущих или последующих страниц.

"Подходящий" в смысле изобретения означает химическую возможность быть полученным способами в рамках знаний специалиста в данной области.

Термины, как упомянуто в настоящем тексте, могут иметь следующие значения:

Термин "атом галогена", "галоген-" или "Hal-" следует понимать как означающий атом фтора, хлора, брома или йода.

Термин " $C_1$ - $C_6$ -алкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5, или 6 атомов углерода, например, группу метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил или 1,2-диметилбутил, или ее изомер. В частности, указанная группа имеет 1, 2, 3 или 4 атома углерода (" $C_1$ - $C_4$ -алкил"), например, означает группу метил, этил, пропил, бутил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, более конкретно 1, 2 или 3 атома углерода (" $C_1$ - $C_3$ -алкил"), например, означает группу метил, этил, н-пропил или изопропил.

Термин " $C_1$ - $C_4$ -галогеналкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " $C_1$ - $C_4$ -алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на атомы галогена, одинаково или по-разному, т.е. один атом галогена не зависит от другого. В частности, указанный атом галогена означает F. Указанная  $C_1$ - $C_4$ -галогеналкильная группа означает, например,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH_2CH_2F$ ,

$-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ .

Термин " $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -фторалкил" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную углеводородную группу, где термин " $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -алкил" определен выше, и в которой один или несколько атомов водорода заменены на атом фтора. Указанная  $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ -фторалкильная группа означает, например,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})_2$ .

Термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкокси" следует понимать как означающий линейную или разветвленную, насыщенную, одновалентную, углеводородную группу формулы  $-\text{O}$ -алкил, где термин "алкил" определен выше, например, группу метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, трет-бутокси или втор-бутокси, или ее изомер.

Если не дано иное определение, термин "5-6-членный гетероциклоалкил" или "5-6-членное гетероциклическое кольцо" следует понимать как означающий насыщенное, одновалентное, моноциклическое углеводородное кольцо, которое содержит 4 или 5 атомов углерода и одну содержащую гетероатом группу, выбранную из O и NR, где R означает атом водорода,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -алкильную или  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ -галогеналкильную группу, причем указанная гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через любой из атомов углерода.

В частности, не ограничиваясь перечисленным, указанный гетероциклоалкил может представлять собой, например, 5-членное кольцо, такое как тетрагидрофуранил, пирозолидинил, или 6-членное кольцо, такое как тетрагидропиранил, пиперидинил.

Термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ", используемый по всему тексту, например, в контексте определения " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкила" или " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила", следует понимать как означающий алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 6, т.е. 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ , в частности  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ .

Термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ", используемый по всему тексту, например, в контексте определения " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкила", " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкила", " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -алкокси" или " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкокси", следует понимать как означающий алкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 1 до 4, т.е. 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ , в частности,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ , а в случае " $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -галогеналкила" или " $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -галогеналкокси" еще более конкретно  $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ .

Более того, термин " $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ", используемый по всему тексту, например, в контексте определения " $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -циклоалкила", следует понимать как означающий циклоалкильную группу, имеющую конечное число атомов углерода от 3 до 6, т.е. 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Кроме того, следует понимать, что указанный термин " $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ " следует интерпретировать как любой содержащийся в нем поддиапазон, например,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ ,  $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ ; в частности  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ .

Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещены заместителями, выбранными из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома при существующих обстоятельствах не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению. Допустимы только такие комбинации заместителей и/или переменных, какие приводят к получению стабильных соединений.

Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение оговоренными группами, радикалами или фрагментами.

Заместитель кольцевой системы означает заместитель, присоединенный к ароматической или неароматической кольцевой системе, который, например, заменяет доступный водород на такой кольцевой системе.

Используемый в данной заявке термин "один или несколько", например, в определении заместителей соединений общих формул настоящего изобретения, понимают как означающий "один, два, три, четыре, пять и т.п., в частности, один, два, три или четыре, более конкретно один, два или три, еще более конкретно один или два".

Соединения общей формулы (I) могут существовать в виде изотопных вариантов. Таким образом, изобретение включает один или несколько изотопных вариантов соединений общей формулы (I), в частности, содержащие дейтерий соединения общей формулы (I).

Термин "изотопный вариант" соединения или реагента определяют как соединение, демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Термин "изотопный вариант соединения общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), демонстрирующее не природное относительное содержание одного или нескольких изотопов, которые составляют такое соединение.

Выражение "не природное относительное содержание" следует понимать как означающее относительное содержание такого изотопа, которое является более высоким, чем его распространенность в природе. Сведения касательно распространенностей изотопов в природе, упоминаемых в данном контексте, описаны в документе "Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998.

Примеры таких изотопов включают стабильные и радиоактивные изотопы водорода, углерода, азо-

та, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора, брома и йода, такие как  $^2\text{H}$  (дейтерий),  $^3\text{H}$  (тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{129}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$  соответственно.

Что касается лечения и/или профилактики нарушений, указанных в данной заявке, изотопные варианты соединений общей формулы (I) в одном варианте осуществления содержат дейтерий ("содержащие дейтерий соединения общей формулы (I)"). Изотопные варианты соединений общей формулы (I), в которые были включены один или несколько радиоактивных изотопов, таких как  $^3\text{H}$  или  $^{14}\text{C}$ , являются полезными, например, для изучения распределения лекарственного средства и/или субстрата в ткани. Эти изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их включения и способности к обнаружению. Позитронно-активные изотопы, такие как  $^{18}\text{F}$  или  $^{11}\text{C}$ , также могут быть включены в соединение общей формулы (I). Такие изотопные варианты соединений общей формулы (I) являются полезными для применения в *in vivo* визуализации. Содержащие дейтерий и содержащие  $^{13}\text{C}$  соединения общей формулы (I) можно применять в масс-спектрометрических анализах (H. J. Leis и др., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131) в контексте доклинических или клинических исследований.

Изотопные варианты соединений общей формулы (I) обычно можно получить способами, известными специалисту в данной области, такими как методы, описанные на схемах и/или в примерах в данной заявке, путем замены реагента на изотопный вариант указанного реагента, а в одном варианте осуществления - на реагент, содержащий дейтерий. В зависимости от желательных мест дейтерирования, в некоторых случаях дейтерий из  $\text{D}_2\text{O}$  может быть введен либо непосредственно в соединения, либо в реагенты, которые являются полезными для синтеза таких соединений (Esaki и др., *Tetrahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki и др., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052). Газообразный дейтерий также является полезным реагентом для введения дейтерия в молекулы. Быстрым путем для введения дейтерия является каталитическое дейтерирование олефиновых связей (H. J. Leis и др., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Morandi и др., *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) и ацетиленовых связей (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar и др., *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865). Металлические катализаторы (т.е. Pd, Pt, и Rh) в присутствии газообразного дейтерия можно применять для прямого обмена водорода на дейтерий в функциональных группах, содержащих углеводородные фрагменты (J. G. Atkinson и др., патент США: 3966781). Множество дейтерированных реагентов и структурных элементов для синтеза являются коммерчески доступными от таких компаний, как, например, C/D/N Isotopes, Квебек, Канада; Cambridge Isotope Laboratories Inc., Андовер, Массачусетс, США; и CombiPhos Catalysts, Inc., Принстон, Нью-Джерси, США. Дополнительная информация о уровне техники относительно обмена водорода на дейтерий приведена, например, в следующих документах: Hanzlik и др., *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990; R. P. Hanzlik и др., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 160, 844, 1989; P. J. Reider и др., *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987; M. Jarman и др., *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993; J. Atzrodt и др., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi и др., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 2000, 1519-1520; K. Kassahun и др., WO2012/112363.

Термин "содержащее дейтерий соединение общей формулы (I)" определяют как соединение общей формулы (I), в котором один или несколько атомов водорода заменен(ы) на один или несколько атомов дейтерия и где относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) выше, чем распространенность дейтерия в природе, которая составляет приблизительно 0.015%. В частности, в содержащем дейтерий соединении общей формулы (I) относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении такого соединения общей формулы (I) составляет выше чем 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% или 80%, в одном варианте осуществления выше чем 90%, 95%, 96% или 97%, а в других вариантах осуществления в указанном(ых) положении(ях) содержание дейтерия составляет выше чем 98% или 99%. Следует понимать, что относительное содержание дейтерия в каждом дейтерированном положении не зависит от относительного содержания дейтерия в другом(их) дейтерированном(ых) положении(ях).

Селективное введение одного или нескольких атомов дейтерия в соединение общей формулы (I) может изменить физико-химические свойства (такие как, например, кислотность [A. Streitwieser и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrin, и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], основность [C. L. Perrin, и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], липофильность [B. Testa и др., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) и/или метаболический профиль молекулы, и может привести к изменениям отношения количеств исходного соединения к метаболитам или количеств образующихся метаболитов. Такие изменения могут привести к определенным терапевтическим преимуществам и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Сообщалось о снижении скорости метаболизма и метаболическом переключении, при котором было изменено соотношение метаболитов (D. J. Kushner и др., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlib и др., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). Эти изменения в воздействии исходного лекарственного средства и метаболитов могут иметь важные последствия относительно фармакодинамики, переносимости и эффективности содержащего дейтерий соединения общей формулы (I). В некоторых случаях, замещение на дейтерий уменьшает или устраняет образование нежелательного или токсичного метаболита и увеличивает образование целевого метаболита (например, Nevirapine: A. M. Sharma и др., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Utrecht и др., *Chemical*

Research in Toxicology, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib и др., Toxicol. Appl. Pharmacol., 2000, 169, 102). В других случаях, основным эффектом дейтерирования является снижение скорости системного клиренса. В результате этого биологическое время полужизни соединения увеличивается. Потенциальные клинические преимущества будут включать способность к поддержанию одинакового системного воздействия с уменьшенными пиковыми уровнями и повышенными остаточными уровнями. Это может привести к уменьшению побочных действий и повышению эффективности, в зависимости от соотношения фармакокинетических/фармакодинамических свойств конкретного соединения. Примерами для такого действия дейтерия являются препараты индиплон (A. J. Morales и др., Abstract 285, 15-я североамериканская конференция Международного общества по изучению ксенобиотиков, Сан-Диего, Калифорния, 12-16 октября 2008 г.), ML-337 (C. J. Wenthur и др., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) и оданакатиб (K. Kassahun и др., WO2012/112363). Сообщалось также о других случаях, в которых сниженные скорости метаболизма приводят к увеличению воздействия лекарственного препарата без изменения скорости системного клиренса (например, рофекоксиб: F. Schneider и др., Arzheim. Forsch. Drug. Res., 2006, 56, 295; Telaprevir: F. Maltais и др., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993). Дейтерированные лекарственные препараты, демонстрирующие это действие, могут характеризоваться пониженными требованиями к дозировке (например, меньшее число доз или более низкая доза для достижения желаемого действия) и/или могут приводить к снижению метаболических нагрузок.

Соединение общей формулы (I) может иметь несколько потенциальных мест атаки для протекания метаболизма. Для оптимизации вышеописанных воздействий на физико-химические свойства и метаболический профиль могут быть выбраны содержащие дейтерий соединения общей формулы (I), которые имеют определенную схему обмена одного или нескольких атомов дейтерий-водород. В частности, атом(ы) дейтерия содержащего(их) дейтерий соединения(й) общей формулы (I) присоединяют к атому углерода и/или располагают в тех положениях такого соединения общей формулы (I), которые являются местами атаки метаболизирующих ферментов, таких как, например, цитохром P<sub>450</sub>.

Если в настоящей заявке используется форма множественного числа для слова соединения, соли, полиморфы, гидраты, сольваты и т.п., то это также следует понимать как одно соединение, соль, полиморф, изомер, гидрат, сольват или т.п.

Выражение "стабильное соединение" или "стабильная структура" означает соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси, и приготовление из него эффективного терапевтического средства.

Соединения настоящего изобретения могут содержать один или несколько асимметричных центров, в зависимости от местоположения и природы различных желаемых заместителей. Асимметричные атомы углерода могут находиться в (R) или (S) конфигурации, что приводит к рацемическим смесям в случае одного асимметричного центра, и диастереомерным смесям в случае нескольких асимметричных центров. В некоторых случаях, асимметрия также может присутствовать из-за ограниченного вращения вокруг данной связи, например, центральной связи, прилегающей к двум замещенным ароматическим кольцам оговоренных соединений.

Заместители на кольце также могут присутствовать либо в цис-, либо в транс-форме. Предполагается, что все такие конфигурации (включая энантиомеры и диастереомеры), включены в рамки настоящего изобретения.

Предпочтительными соединениями являются те, которые продуцируют более желательную биологическую активность. Отделенные, чистые или частично очищенные изомеры и стереоизомеры или рацемические или диастереомерные смеси соединений данного изобретения также включены в рамки настоящего изобретения. Очистку и разделение таких веществ можно осуществить с помощью стандартных методов, известных в данной области техники.

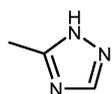
Оптические изомеры можно получить путем разделения рацемических смесей в соответствии с обычными способами, например, путем образования диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания, или образования ковалентных диастереомеров. Примерами подходящих кислот являются винная, диацетилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислота. Смеси диастереоизомеров могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физических и/или химических различий с помощью методов, известных в данной области, например, посредством хроматографии или фракционной кристаллизации. Оптически активные основания или кислоты затем высвобождают из разделенных диастереоизомерных солей. Иной способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, хиральных ВЭЖХ колонок), с обычной дериватизацией, оптимально выбранной для максимального разделения энантиомеров, или без нее. Подходящие хиральные ВЭЖХ колонки производит фирма Diacel, например, Chiracel OD и Chiracel OJ, среди многих других, обычно выбираемых. Также пригодны методы ферментативного разделения, с дериватизацией или без нее. Оптически активные соединения данного изобретения также можно получить с помощью хирального синтеза, используя в нем оптически активные исходные вещества.

С целью разграничить друг от друга различные типы изомеров, дается ссылка на правила ИЮПАК, раздел E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

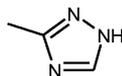
Настоящее изобретение включает все возможные стереоизомеры соединений настоящего изобре-

ния в виде отдельных стереоизомеров или в виде любой смеси указанных стереоизомеров, например, R- или S-изомеров, или E- или Z-изомеров, в любом соотношении. Выделения отдельного стереоизомера, например, отдельного энантиомера или отдельного диастереомера, соединения настоящего изобретения можно достичь с помощью любого подходящего метода уровня техники, такого как, например, хроматография, в особенности, хиральная хроматография.

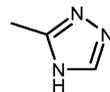
Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде таутомеров. Например, любое соединение настоящего изобретения, которое содержит пиразольный фрагмент в качестве гетероарильной группы, например, может существовать в виде 1Н таутомера или 2Н таутомера, или даже смеси любых количеств двух таутомеров, или триазольный фрагмент, например, может существовать в виде 1Н таутомера, 2Н таутомера или 4Н таутомера, или даже смеси любых количеств указанных 1Н, 2Н и 4Н таутомеров, а именно:



1Н-таутомер



2Н-таутомер



4Н-таутомер.

Настоящее изобретение включает все возможные таутомеры соединений настоящего изобретения в виде отдельных таутомеров или в виде любой смеси указанных таутомеров, в любом соотношении.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в виде N-оксидов, которые определяются тем, что по меньшей мере один атом азота соединений настоящего изобретения окислен. Настоящее изобретение включает все такие возможные N-оксиды.

Настоящее изобретение также относится к пригодным формам соединений, раскрытых в настоящей заявке, таким как метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства, соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, и продукты совместного осаждения.

Соединения настоящего изобретения могут существовать в виде гидрата или в виде сольвата, где соединения настоящего изобретения содержат полярные растворители, в частности, воду, метанол или этанол, например, в качестве структурного элемента кристаллической решетки соединений. Количество полярных растворителей, в частности, воды, может находиться в стехиометрическом или нестехиометрическом соотношении. В случае стехиометрических сольватов, например, гидрата, возможны геми- (полу-), моно-, сескви-, ди-, три-, тетра-, пента- и т.д. сольваты или гидраты соответственно. Настоящее изобретение включает все такие гидраты или сольваты.

Более того, соединения настоящего изобретения могут существовать в свободном виде, например, в виде свободного основания или в виде свободной кислоты, или в виде цвиттериона, или могут существовать в виде соли. Указанная соль может быть любой солью, либо органической, либо неорганической солью присоединения, в частности, любой фармацевтически приемлемой органической или неорганической солью присоединения, обычно используемой в фармацевтическом деле.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной соли присоединения неорганической или органической кислоты к соединению настоящего изобретения. Например, см. S. M. Berge, и др. "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений настоящего изобретения может представлять собой, например, соль присоединения кислоты к соединению настоящего изобретения, несущему атом азота, например, в цепи или в кольце, который является достаточно основным, такую как соль присоединения с неорганической кислотой, такой как, например, соляная, бромистоводородная, йодистоводородная, серная, бисерная, фосфорная или азотная кислота, или с органической кислотой, такой как, например, муравьиная, уксусная, ацетоуксусная, пировиноградная, трифторуксусная, пропионовая, масляная, гексановая, гептановая, ундекановая, лауриновая, бензойная, салициловая, 2-(4-гидроксибензоил)бензойная, камфорная, коричная, циклопентанпропионовая, диглюконовая, 3-гидрокси-2-нафтойная, никотиновая, памоевая, пектиновая, надсерная, 3-фенилпропионовая, пикриновая, пивалевая, 2-гидроксиэтансульфоная, итаконовая, сульфаминовая, трифторметансульфоная, додецилсерная, этансульфоная, бензолсульфоная, пара-толуолсульфоная, метансульфоная, 2-нафталинсульфоная, нафталиндисульфоновая, камфорсульфоная кислота, лимонная, винная, стеариновая, молочная, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, адипиновая, альгиновая, малеиновая, фумаровая, D-глюконовая, миндальная, аскорбиновая, глюкогептановая, глицерофосфорная, аспарагиновая, сульфосалициловая, гемисерная или тиоциановая кислота.

Более того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения настоящего изобретения, которое является в достаточной мере кислым, представляет собой соль щелочного металла, например, соль натрия или калия, соль щелочноземельного металла, например, соль кальция или магния, соль аммония или соль с органическим основанием, которое дает физиологически приемлемый катион, например, соль с N-метилглюкаминном, диметилглюкаминном, этилглюкаминном, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гексадиамином, этаноламином, глюкозамином, саркозином, серином, трис-гидрокси-метиламинометаном, аминокпропандиолом, основанием Совака, 1-амино-2,3,4-бутантриолом. Кроме того, группы, содержащие основной азот, могут быть кватернизованы такими реагентами, как

низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутил-хлориды, -бромиды и -йодиды; диалкилсульфаты, подобные диметил-, диэтил- и дибутил-сульфату; и диамилсульфаты; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарил-хлориды, -бромиды и -йодиды, аралкилгалогениды, подобные бензил- и фенетил-бромидам, и другие.

Специалисты в данной области техники далее признают, что соли присоединения кислот к заявленным соединениям могут быть получены по реакции соединений с подходящей неорганической или органической кислотой с помощью любого из ряда известных методов. Альтернативно, соли щелочных и щелочноземельных металлов с кислыми соединениями изобретения получают по реакции соединений в соответствии с изобретением с подходящим основанием с помощью множества известных методов.

Настоящее изобретение включает все возможные соли соединений настоящего изобретения в виде отдельных солей, или в виде любой смеси указанных солей, в любом соотношении.

В настоящем тексте, в частности, в экспериментальном разделе, в случае синтеза промежуточных соединений и примеров настоящего изобретения, когда соединение упоминается в виде солевой формы с соответствующим(ей) основанием или кислотой, точный стехиометрический состав указанной солевой формы, полученной с помощью соответствующего способа получения и/или очистки, является, в большинстве случаев, неизвестным.

Если не указано иное, суффиксы к химическим названиям или структурным формулам, такие как "гидрохлорид", "трифторацетат", "натриевая соль", или " $\times$  HCl", " $\times$  CF<sub>3</sub>COOH", " $\times$  Na<sup>+</sup>", например, следует понимать не как стехиометрическую характеристику, а исключительно как указание на солевую форму.

Это аналогично применимо и к случаям, в которых промежуточные соединения синтеза или иллюстративные соединения или их соли были получены, с помощью описанных способов получения и/или очистки, в виде сольватов, таких как гидраты с (если он определенного типа) неизвестным стехиометрическим составом.

Соли включают нерастворимые в воде соли и, в особенности, растворимые в воде соли.

Более того, производные соединений формулы (I) и их соли, которые превращаются в соединение формулы (I) или его соль в биологической системе (биопредшественники или пролекарства) также охватываются настоящим изобретением. Указанная биологическая система представляет собой, например, организм млекопитающего, в частности, человека. Биопредшественник, например, превращается в соединение формулы (I) или его соль посредством метаболических процессов.

Используемый в настоящей заявке термин "гидролизующийся *in vivo* сложный эфир" понимают как означающий гидролизующийся *in vivo* сложный эфир соединения настоящего изобретения, содержащего карбоксильную или гидроксильную группу, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который гидролизуеться в организме человека или животного с получением исходной(го) кислоты или спирта. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры в случае карбоксильной группы включают, например, алкиловые, циклоалкиловые и необязательно замещенные фенилалкиловые, в частности, бензиловые сложные эфиры, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксиметилловые сложные эфиры, например, метоксиметилловые, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алканоилоксиметилловые сложные эфиры, например, пивалоилоксиметилловые, фталидилловые сложные эфиры, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкоксикарбонилокси-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиловые сложные эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые; 1,3-диоксолен-2-онилметилловые сложные эфиры, например, 5-метил-1,3-диоксолен-2-онилметилловые; и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например, 1-метоксикарбонилоксиэтиловые, и могут быть образованы с вовлечением любой карбоксильной группы в соединениях данного изобретения.

Гидролизующиеся *in vivo* сложные эфиры соединения настоящего изобретения, содержащего гидроксильную группу, включают неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты, и [альфа]-ацилоксиалкиловые эфиры и родственные соединения, которые в результате *in vivo* гидролиза сложноэфирной группы расщепляются с получением исходной гидроксильной группы. Примеры [альфа]-ацилоксиалкиловых эфиров включают ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилоксиметокси. Перечень выбираемых групп, образующих гидролизующийся *in vivo* сложный эфир в случае гидрокси, включает алканоил, бензоил, фенилацетил и замещенный бензоил и фенилацетил, алкоксикарбонил (с получением алкилкарбонатных сложных эфиров), диалкилкарбамоил и N-(диалкиламиноэтил)-N-алкилкарбамоил (с получением карбаматов), диалкиламиноацетил и карбоксиацетил. Настоящее изобретение охватывает все такие сложные эфиры.

Кроме того, настоящее изобретение включает все возможные кристаллические формы, или полиморфы, соединений настоящего изобретения, или в виде отдельного полиморфа, или в виде смеси из более чем одного полиморфа, в любом соотношении.

В контексте свойств соединений настоящего изобретения термин "фармакокинетический профиль" означает один единственный параметр или комбинацию параметров, включая проницаемость, биодоступность, воздействие и фармакодинамические параметры, такие как продолжительность или величина фармакологического действия, измеренные в подходящем эксперименте. Соединения с улучшенным фармакокинетическим профилем, например, можно применять в более низких дозах для достижения того же эффекта, либо позволяют достичь более длительного действия, либо позволяют достичь комбинации

обоих эффектов.

Термин "комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и может быть представлен в виде фиксированной комбинации, нефиксированной комбинации или набора компонентов.

Термин "фиксированная комбинация" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют вместе в одной единичной лекарственной форме или в форме единого целого. Одним из примеров "фиксированной комбинации" является фармацевтическая композиция, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в смеси для одновременного введения, как, например, в составе. Другим примером "фиксированной комбинации" является фармацевтическая комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в одной единице в не смешанном состоянии.

Термин нефиксированная комбинация или "набор компонентов" в настоящем изобретении применяется в качестве известного специалистам в данной области техники и его определяют как комбинацию, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют в более, чем одной единице. Одним из примеров нефиксированной комбинации или набора компонентов является комбинация, в которой указанный первый активный компонент и указанный второй активный компонент присутствуют раздельно. Компоненты нефиксированной комбинации или набора компонентов могут быть введены раздельно, последовательно, одновременно, параллельно или хронологически смещено. Любая такая комбинация соединения формулы (I) настоящего изобретения с противоопухолевым средством согласно приведенному ниже определению является одним вариантом осуществления изобретения.

Термин "(химиотерапевтические) противоопухолевые средства" относится к любому средству, которое снижает выживаемость или пролиферацию раковых клеток, и включает, но не ограничивается ими: 131I-chTNT, абареликс, абиратерон, акларубицин, адотрастузумаб эмтансин, афатиниб, афлиберцепт, аддеслейкин, алемтузумаб, алендроновая кислота, алитретиноин, алтретамин, амифостин, аминоклутетимид, гексил аминолевулинат, амрубицин, амсакрин, анастрозол, анцестим, анетол дитиолетион, ангиотензин II, антитромбин III, апрепитант, арцитумомаб, арглабин, триоксид мышьяка, аспарагиназа, акситиниб, азацитидин, базиликсимаб, белотекан, бендамустин, белиностаб, бевацизумаб, бексаротен, бикалутамид, бисантрен, блеомицин, бортезомиб, бусерелин, босутиниб, брентуксимаб ведотин, бусульфид, кабазитаксел, кабозантиниб, фолинат кальция, левофолинат кальция, капецитабин, капромаб, карбоплатин, карфилзомиб, кармофур, кармустин, катумаксомаб, целекоксиб, целмолейкин, церитиниб, цетуксимаб, хлорамбуцил, хлормадион, хлорметин, цидофовир, цинакалцет, цисплатин, кладрибин, клодроновая кислота, клофарабин, копанлисиб, кризантаспас, циклофосфамид, ципротерон, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дарбепоедин альфа, дабрафениб, дасатиниб, даунорубицин, децитабин, дегареликс, денилейкин дифтитокс, деносуабаб, депреотид, деслорелин, дексразоксан, диброспидий хлорид, диангидрогалактитол, диклофенак, доцетаксел, доласетрон, доксифлуридин, доксорубицин, доксорубицин + эстрон, дронабинол, экулизумаб, эдреколомаб, элиптиний ацетат, элтромбопаг, эндостатин, эноцитабин, энзалутамид, эпирубицин, эпитиостанол, эпоетин альфа, эпоетин бета, эпоетин зета, эптаплатин, эрибулин, эрлотиниб, эсомепразол, эстрадиол, эстрамустин, этопосид, эверолимус, эксеместан, фадрозол, фентанил, филграстим, флуоксиместерон, флоксуридин, флударабин, фторурацил, флутамид, фолиновая кислота, форместан, фосапрепитант, фотемустин, фулвестрант, гадобутрол, гадотеридол, гадотероная кислота - меглумин, гадоверсетамид, гадоксетовая кислота, нитрат галлия, ганиреликс, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, глукарпидас, глутоксим, GM-CSF, госсерелин, гранисетрон, колониестимулирующий фактор гранулоцитов, дигидрохлорид гистамина, гистрелин, гидроксикарбамид, зерна I-125, лансопразол, ибандроновая кислота, ибритумомаб тиуксетан, ибрутиниб, идарубицин, ифосфамид, иматиниб, имиквимод, импросульфид, индисетрон, инкадроновая кислота, ингенол мебулат, интерферон альфа, интерферон бета, интерферон гамма, иобитридол, иобенгуан (123I), иомепрол, ипилимумаб, иринотекан, итраконазол, иксабепилон, ланреотид, лапатиниб, ясохолин, леналидомид, ленограстим, лентинан, летрозол, леупрорелин, левамисол, левоноргрестел, натрия левотироксин, лисурид, лобаплатин, ломустин, лонидамин, маспрокол, медроксипрогестерон, мегестрол, меларсопрол, мелфалан, мепитиостан, меркаптопурин, месна, метадон, метотрексат, метоксалан, метиламинолевулинат, метилпреднизолон, метилтестостерон, метирозин, мифамуртид, милтефозин, мириплатин, митобронитол, митогуазон, митолактол, митомицин, митотан, митоксантрон, могамулизумаб, молграмостим, мопидамол, гидрохлорид морфина, сульфат морфина, набилон, набиксимолаз, нафарелин, налоксон + пентазоцин, налтрексон, нартограстим, недаплатин, неларабин, неридроновая кислота, ниволумабпентетреотид, нилотиниб, нилутамид, ниморазол, нимотузумаб, нимустин, нитракрин, ниволумаб, обинутузумаб, октреотид, офатумумаб, омацетаксин мепесуцинат, омепразол, ондансетрон, опрелвекин, орготейн, орилотимод, осимертиниб, оксалиплатин, оксикодон, оксиметолон, озогаминин, p53 генная терапия, паклитаксел, палифермин, зерна палладия-103, палонсетрон, памидроновая кислота, панитумумаб, пантопразол, пазопаниб, пэгаспаргаза, ПЭГ-эпоетин бета (метокси ПЭГ-эпоетин бета), пембролизумаб, пэгфилграстим, пэгинтерферон альфа-2b, пеметрек-

сед, пентазоцин, пентостатин, пепломицин, перфллубутан, перфосфамид, пертузумаб, пицибанил, пилокарпин, пирарубицин, пиксантрон, плериксафор, пликамицин, полиглусам, фосфат полиэстрадиола, поливинилпирролидон + гиалуронат натрия, полисахарид-К, помалидомид, понатиниб, натрий порфимер, позиотиниб, пралатрексат, преднимустин, преднизон, прокарбазин, прокодазол, пропранолол, хиноголид, рабепразол, ракотумумаб, хлорид радия-223, радотиниб, ралоксифен, ралтитрексед, рамосетрон, рамуцирумаб, ранимустин, расбурикас, разоксан, рефаметиниб, регорафениб, ризедроновая кислота, этидронат рения-186, ритуксимаб, ромидепсин, ромиплостим, ромуртид, ронициклиб, самарий (153Sm) лексидронам, сарграмостим, сатумомаб, секретин, сипулейцел-Т, сизофиран, собузоксан, натрия глицидидазол, сорафениб, станозолол, стрептозоцин, сунитиниб, талапорфин, тамибаротен, тамоксифен, тапентадол, тасонермин, тецелейкин, технеций (99mTc) нофетумомаб-мерпентан, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-октреотид, тегафур, тегафур + гимерацил + отерацил, темопорфин, темозоломид, темсиролимус, тенипозид, тестостерон, тетрофосмин, талидомид, тиотепа, тималфасин, тиротропин альфа, тиогуанин, тоцилизумаб, топотекан, торемифен, тоситумомаб, трабектедин, трамадол, трастузумаб, трастузумаб эмтансин, треосульфат, третиноин, трифлуридин + типирацил, трилостан, трипторелин, траметиниб, трофосфамид, тромбозептин, триптофан, убенимекс, валатиниб, валрубидин, вандетаниб, вапреотид, вемурафениб, винбластин, винкристин, виндесин, винфлунин, винорелбин, висмодегиб, вориностат, ворозол, стеклянные микросферы иттрия-90, зиностатин, зиностатин стималамер, золедроновая кислота, зорубицин.

Под "полипептидом рецептора эпидермального фактора роста (EGFR)" подразумевается полипептид, имеющий идентичность аминокислотной последовательности к последовательности, представленной в UniProt под номером доступа P00533-1, или ее фрагменту, которая составляет по меньшей мере приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления, EGFR фрагмент связывает лиганд EFGR и/или обладает киназной активностью. Полипептиды мутанта EGFR включают полипептиды, имеющие инсерцию между, например, аминокислотами V769 и D770 или между D770 и N771. В других вариантах осуществления, идентичность аминокислотной последовательности к последовательности с номером доступа в UniProt P00533-1 составляет 96, 97, 98, 99 или 100%.

Иллюстративная полноразмерная последовательность EGFR человека, в которой V769, D770 и N771 обозначены жирным шрифтом, представлена в записи UniProt под номером доступа P00533-1, которая репродуцируется ниже:

10	20	30	40	50
MRPSGTAGAA	LLALLAALCP	ASRALEEKKV	CQGTSNKLTQ	LGTFEDHFLS
60	70	80	90	100
LQRMFNNECEV	VLGNLEITYV	QRNYDLSFLK	TIQEVAGYVL	IALNTVERIP
110	120	130	140	150
LENLQIIRGN	MYEENSYALA	VLSNYDANKT	GLKELPMRNL	QEILHGAVRF
160	170	180	190	200
SNNPALCNVE	SIQWRDIVSS	DFLSNMSMDF	QNHGSCQKRC	DPSCPNGSCW
210	220	230	240	250
GAGEENCQKL	TKIICAQQCS	GRCRGKSPSD	CCHNQCAAGC	TGPRESDECLV
260	270	280	290	300
CRKFRDEATC	KDTCPLMLY	NPTTYQMDVN	PEGKYSFGAT	CVKKCPRNYV

## 046642

```

310      320      330      340      350
VTDHGSCVRA CGADSYEMEE DGVRKCKKCE GPCRKVCNGI GIGEFKDSLS
360      370      380      390      400
INATNIKHFK NCTSIGDLH ILPVAFRGDS FTHTPPLDPQ ELDILKTVKE
410      420      430      440      450
ITGFLLIQAW PENRTDLHAF ENLEIIRGRT KQHGGFSLAV VSLNITSLGL
460      470      480      490      500
RSLKEISDGD VIISGNKMLC YANTINWKKL FGTSGQKTKI ISNRGENSCK
510      520      530      540      550
ATGQVCHALC SPEGCWGPEP RDCVSCRNVS RGRECVDKCN LLEGEPRFV
560      570      580      590      600
ENSECIQCHP ECLPQAMNIT CTGRGPDNCI QCAHYIDGPH CVKTCRAGVM
610      620      630      640      650
GENNTLVWKY ADAGHVCHLC HPNCTYGCTG PGLEGCTNG PKIPSIATGM
660      670      680      690      700
VGALLLLLVV ALGIGLFMRR RHIVRKRTLRL RLLQERELVE PLTPSGEAPN
710      720      730      740      750
QALLRILKET EFKKIKVLGS GAFGTVYKGL WIPEGEKVKI PVAIKELREA
760      770      780      790      800
TSPKANKEIL DEAYVMASVD NPHVCRLGI CLTSTVQLIT QLMPFGCLLD
810      820      830      840      850
YVREHKDNIG SQYLLNWCVQ IAKGMNYLED RRLVHRDLAA RNVLVKTPQH
860      870      880      890      900
VKITDFGLAK LLGAEKEYH AEGGKVPIKW MALESILHRI YTHQSDVWSY
910      920      930      940      950
GVTVWELMTF GSKPYDGIPA SEISSILEKG ERLPQPPICT IDVYMIMVKC
960      970      980      990      1000
WMIDADSRPK FRELIIEFSK MARDPQRYLV IQGDERMHLP SPTDSNFYRA
1010     1020     1030     1040     1050
LMDEEDMDDV VDAEYLIPQ QGFFSSPSTS RTPLLSLSA TSNNSTVACI
1060     1070     1080     1090     1100
DRNGLQSCPI KEDSFLQRYSD SDPTGALTED SIDDTFLPVP EYINQSVPKR
1110     1120     1130     1140     1150
PAGSVQNPVY HNQPLNPAPS RDPHYQDPHS TAVGNPEYLN TVQPTCVNST
1160     1170     1180     1190     1200
FDSPAHWQK  GSHQISLDNP DYQQDFPKE AKPNGIFKGS TAENAEYLRV
1210
APQSSEFIGA

```

Иллюстративный полинуклеотид, кодирующий EGFR, предоставлен в NCBI эталонной последовательности NM\_001346897.1, которая репродуцируется ниже:

1 gtccggcag cccccggcg agcgggccc cagcagcctc cgccccccg acggtgtgag  
 61 cgcccgacgc ggccgaggcg gccggagtcc cgagctagcc cggcgggccg ccgccgccc  
 121 gaccggacga caggccacct cgtcggcgtc cgcccgagtc cccgcctcgc cgccaacgcc  
 181 acaaccaccg cgcacggccc cctgactccg tccagtattg atcgggagag ccggagcgag  
 241 ctcttcgggg agcagcgatg cgaccctccg ggacggccg ggcagcgctc ctggcgctgc  
 301 tggctgcgct ctgcccggcg agtcgggctc tggaggaaaa gaaagtttgc caaggcacga  
 361 gtaacaagct cacgcagttg ggcacttttg aagatcattt tctcagcctc cagaggatgt  
 421 tcaataactg tgagggtggc cttgggaatt tggaaattac ctatgtgcag aggaattatg  
 481 atctttcctt cttaaagacc atccaggagg tggctgggta tgtcctcatt gccctcaaca  
 541 cagtgagcga aattcctttg gaaaacctgc agatcatcag aggaaatag tactacgaaa  
 601 attcctatgc cttagcagtc ttatctaact atgatgcaaa taaaaccgga ctgaaggagc  
 661 tgcccatgag aaatttacag ggccaaaagt gtgatccaag ctgtcccaat gggagctgct  
 721 ggggtgcagg agaggagaac tgccagaaa tgaccaaaat catctgtgcc cagcagtgct  
 781 cggggcgctg ccgtggcaag tccccagtg actgctgcca caaccagtgt gctgcaggct  
 841 gcacaggccc ccgggagagc gactgcctgg tctgcccga attccgagac gaagccacgt  
 901 gcaaggacac ctgccccca ctcatgctct acaacccac cacgtaccag atggatgtga  
 961 accccgaggg caaatacagc tttgtgcca cctgcgtgaa gaagtgtccc cgtaattatg  
 1021 tggtgacaga tcacggctcg tgcgtccgag cctgtggggc cgacagctat gagatggagg  
 1081 aagacggcgt ccgcaagtgt aagaagtgcg aaggccttg ccgcaaagtg tgtaacggaa  
 1141 taggtattgg tgaatttaa gactcactct ccataaatgc tacgaatatt aaacattca  
 1201 aaaactgcac ctccatcagt ggcgatctcc acatcctgcc ggtggcattt aggggtgact  
 1261 ccttcacaca tactcctcct ctggatccac aggaactgga tattctgaaa accgtaaagg  
 1321 aatcagcagg gtttttgcct attcaggctt ggctgaaaa caggacggac ctccatgcct  
 1381 ttgagaacct agaaatcata cgcggcagga ccaagcaaca tggtcagttt tctcttgag  
 1441 tcgtcagcct gaacataaca tccttgggat tacgctccct caaggagata agtgatggag  
 1501 atgtgataat ttcaggaaac aaaaatttgt gctatgcaaa tacaataaac tggaaaaaac  
 1561 tgtttgggac ctccggtcag aaaacaaaa ttataagcaa cagaggtgaa aacagctgca  
 1621 aggccacagg ccaggtctgc catgccttgt gctccccga gggctgctgg ggcccggagc  
 1681 ccagggactg cgtctcttgc cggaatgtca gccgaggcag ggaatgcgtg gacaagtgca  
 1741 accttctgga gggtagacca agggagtgtg tggagaactc tgagtgcata cagtgccacc  
 1801 cagagtgcct gcctcaggcc atgaacatca cctgcacagg acggggacca gacaactgta  
 1861 tccagtgtgc ccactacatt gacggcccc actgctgcaa gacctgcccg gcaggagtca  
 1921 tgggagaaaa caacaccctg gtctggaagt acgcagacgc cggccatgtg tgccacctgt  
 1981 gccatccaaa ctgcacctac ggatgcactg ggcaggtct tgaaggctgt ccaacgaatg  
 2041 ggctaagat cccgtccatc gccactggga tggtaggggc cctcctcttg ctgctggtgg  
 2101 tggccctggg gatcggcctc ttcatgcgaa ggcgccacat cgttcggaag cgcacgctgc

2161 ggaggctgct gcaggagagg gagcttgtgg agcctcttac acccagtgga gaagctccca  
 2221 accaagctct cttgaggatc ttgaaggaaa ctgaattcaa aaagatcaaa gtgctgggct  
 2281 cgggtgctgt cggcacggtg tataaggac tctggatccc agaagggtgag aaagttaaaa  
 2341 ttcccgtcgc tatcaaggaa ttaagagaag caacatctcc gaaagccaac aaggaaatcc  
 2401 tcgatgaagc ctacgtgatg gccagcgtgg acaacccccca cgtgtgccgc ctgctgggca  
 2461 tctgcctcac ctccaccgtg cagctcatca cgcagctcat gcccttcggc tgccctctgg  
 2521 actatgtccg ggaacacaaa gacaatattg gctcccagta cctgctcaac tgggtgtgtc  
 2581 agatcgcaaa gggcatgaac tacttggagg accgtcgtct ggtgcaccgc gacctggcag  
 2641 ccaggaacgt actggtgaaa acaccgcagc atgtcaagat cacagatttt gggctggcca  
 2701 aactgctggg tgcggaagag aaagaatacc atgcagaagg aggc aaagt cctatcaagt  
 2761 ggatggcatt ggaatcaatt ttacacagaa tctataccca ccagagtgat gctcggagct  
 2821 acggggtgac tgtttgggag ttgatgacct ttggatccaa gccatagac ggaatccctg  
 2881 ccagcgagat ctccctccatc ctggagaaaag gagaacgcct ccctcagcca cccatagta  
 2941 ccctcagatg ctacatgatc atggc caagt gctggatgat agacgcagat agtcgccccaa  
 3001 agttccgtga gtgatcatc gaattctcca aaatggccc agacccccag cgctaccttg  
 3061 tcattcaggg ggatgaaaga atgcatttgc caagtcttac agactccaac ttctaccgtg  
 3121 ccctgatgga tgaagaagac atggacgacg tgggtgatgc cgacgagtac ctcatccac  
 3181 agcagggtct ctccagcagc ccctccacgt cacggactcc cctcctgagc tctctgagtg  
 3241 caaccagcaa caattccacc gtggcttgca ttgatagaaa tgggctgcaa agctgtccca  
 3301 tcaaggaaga cagcttcttg cagcgataca gctcagacc cacaggcgcc ttgactgagg  
 3361 acagcataga cgacacctc ctcccagtc ctggtgagtg gcttgtctgg aaacagctct  
 3421 gctcctcaac ctccctcagc cactcaqcaq caqccaqtct ccaqtgtcca aqccaqgtgc  
 3481 tccctccagc atctccagag ggggaaacag tggcagattt gcagacacag tgaagggcgt  
 3541 aaggagcaga taaacacatg accgagcctg cacaagctct ttgtgtgtc tggttgttg  
 3601 ctgtacctct gttgtaagaa tgaatctgca aaatttctag cttatgaagc aaatcacgga  
 3661 catacacatc tgtgtgtgtg agtgttcatg atgtgtgtac atctgtgtat gttgtgtgtg  
 3721 gtatgtgtgt gtttgtgaca gatttgatcc ctgttctctc tgctggctct atcttgacct  
 3781 gtgaaacgta tatttaacta attaaatatt agttaatatt aataaatttt aagctttatc  
 3841 cagaaaaaaaa aaaaaaaaa

Промежуточные соединения, применяемые для синтеза соединений по пунктам 1-4, как описано ниже, а также их применение для синтеза соединений по пунктам 1-4, представляют собой один дополнительный аспект настоящего изобретения. Предпочтительными промежуточными соединениями являются Примеры промежуточных соединений, раскрытые ниже.

Общие методики.

Соединения в соответствии с изобретением можно получить в соответствии со следующими схемами 1-4.

Схемы и методики, описанные ниже, иллюстрируют пути синтеза соединений общей формулы (I) изобретения и не предназначены для ограничения его объема. Специалисту в данной области техники является очевидным, что порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах, может быть модифицирован различными путями. Вследствие этого, порядок превращений, приведенный в качестве примера на схемах, не предназначен для ограничения объема. Кроме того, взаимопревращение любых заместителей, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> и PG, можно успешно выполнить до и/или после приведенных в качестве примеров превращений. Эти модификации могут быть такими, как введение защитных групп, отщепление защитных групп, восстановление или окисление функциональных групп, галогенирование, металлирование, замещение или другие реакции, известные специалисту в данной области техники. Эти превращения включают те реакции, которые вводят функции, которые позволяют дополнительное взаимопревращение заместителей. Подходящие защитные группы и их введение и отщепление хорошо известны(о) специалисту в данной области техники. Конкретные примеры описываются в последующих параграфах.

Схема 1

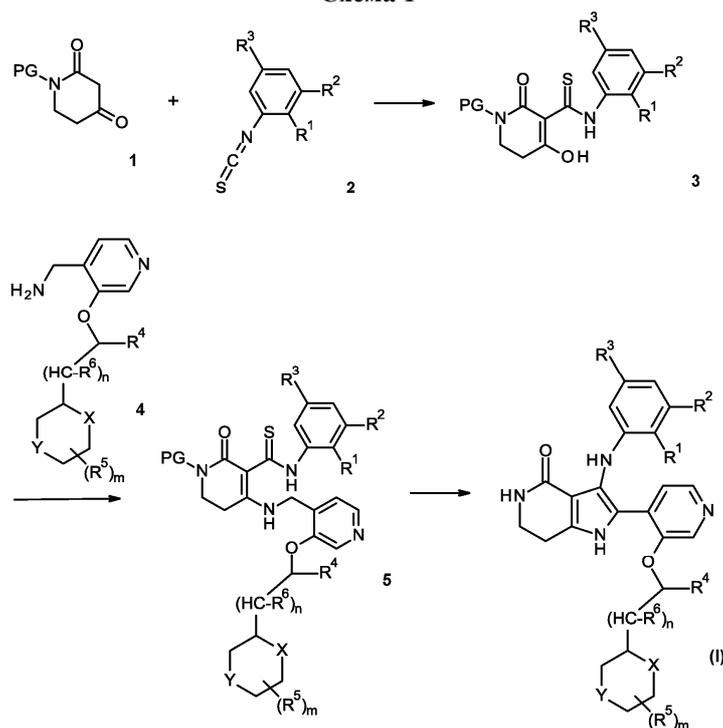


Схема 1. Путь получения соединений общей формулы (I), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, m и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), и PG может означать водород или, необязательно, подходящую защитную группу, например, трет-бутоксикарбонил (Boc).

Соединения формул 1, 2 и 4 либо доступны для приобретения, либо могут быть получены в соответствии с методиками, доступными из открытых источников, как понятно специалисту в данной области техники. Конкретные примеры описываются в последующих параграфах.

Подходящим образом замещенные пиперидин-2,4-дионы общей формулы (соединение формулы 1), такие как, например, 2,4-пиперидиндион, можно подвергнуть реакции с подходящим образом замещенным изотиоцианатом (соединение формулы 2), таким как, например, 3-фторфенилзотиоцианат, в подходящей системе растворителей, такой как, например, ацетонитрил, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин или DBU, при температурах в диапазоне от  $-78^\circ\text{C}$  до  $+100^\circ\text{C}$ , причем в некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при  $0^\circ\text{C}$  или  $+100^\circ\text{C}$ , с получением продукта общей формулы (3). Проведение подобных реакций описано в литературе (D. E. Wortall, J. Am. Chem. Soc., 1940, 62, 675).

Промежуточные соединения общей формулы (3) можно превратить в промежуточные соединения общей формулы (5) по реакции с подходящим амином (соединения общей формулы 4), таким как, например, 4-(аминометил)пиридин, в подходящей системе растворителей, такой как, например, этанол и этилацетат, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения соответствующих растворителей, причем в некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при температуре кипения соответствующих растворителей, во время чего воду, образовавшуюся в результате реакции, удаляют из реакционной смеси методами, известными специалистам в данной области техники, такими как, например, азеотропное удаление воды (условия Дина-Старка) или использование молекулярных сит, с получением продукта общей формулы (5).

Промежуточные соединения общей формулы (3) и промежуточные соединения общей формулы (5), в которых PG представляет собой защитную группу, можно превратить в промежуточные соединения, в которых PG представляет собой атом водорода, используя стандартные условия снятия защиты, которые известны специалистам в данной области техники. Когда PG означает защитную группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил (Boc), снятие защиты можно проводить с использованием кислот, таких как, например, хлористоводородная кислота и трифторуксусная кислота, в подходящей системе растворителей, такой как, например, дихлорметан и диоксан, при температуре от  $0^\circ\text{C}$  до температуры кипения соответствующих растворителей, причем в одном варианте осуществления реакцию проводят при комнатной температуре, с получением соединений общей формулы (3) и промежуточных соединений общей формулы (5), где PG означает атом водорода.

Промежуточные соединения общей формулы (5) подвергают реакции с основанием и/или окисляющим реагентом, причем в одном варианте осуществления с окислителем, таким как, например, пероксид водорода или SIBX (стабилизированная йодоксибензойная кислота), в подходящей системе растворителей, такой как, например, метанол, при температурах в диапазоне от  $-30^\circ\text{C}$  до температуры кипения

ния соответствующего растворителя, причем в одном варианте осуществления реакцию проводят при температуре кипения соответствующего растворителя, с получением соединений общей формулы (I). Необязательно, такие реакции можно проводить с добавкой, такой как, например, кислота или основание, как, например, уксусная кислота или трифторуксусная кислота (не ограничиваясь ими), и триэтиламин или диизопропилэтиламин (не ограничиваясь ими).

Промежуточные соединения общей формулы (5) можно превратить в соединения общей формулы (I) путем их термического нагревания в подходящем растворителе при повышенных температурах, которые могут быть выше температуры кипения указанного растворителя, как, например, в диапазоне от КТ до +250°C. Эти реакции необязательно можно проводить в сосуде, благодаря чему давление может быть повышенным, как, например, в автоклаве. Промежуточные соединения общей формулы (5) также можно превратить в соединения общей формулы (I) путем термического нагревания в присутствии металлического катализатора, такого как, например, палладий на активированном угле, в подходящем растворителе, таком как, например, ДМФА, DMA, EtOH, MeOH, NMP (не ограничиваясь ими), при повышенных температурах, как, например, от КТ до +150°C. Необязательно, такие реакции можно проводить с добавкой, такой как, например, кислота или основание, как, например, уксусная кислота или трифторуксусная кислота (не ограничиваясь ими), и триэтиламин или диизопропилэтиламин (не ограничиваясь ими), с получением соединений общей формулы (I).

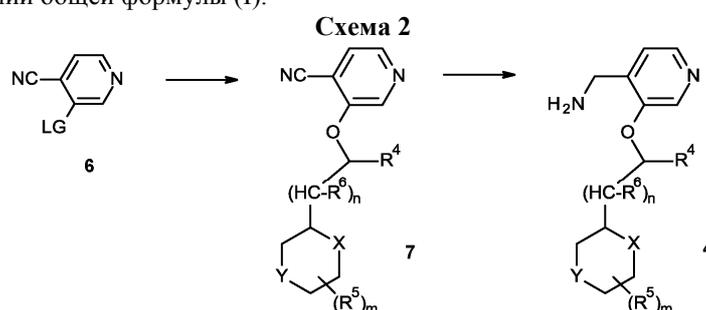


Схема 2. Способ получения соединений общей формулы (4), где  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, m и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I).

Соединения общей формулы (6) можно превратить в соединения общей формулы (7) путем обработки подходящим нуклеофилом, таким как, например, амины, спирты, алкоголяты металлов, азиды, тиолы или тиоляты металлов, в основных, нейтральных, кислотных, каталитических условиях, в одном варианте осуществления в основной среде, в подходящем растворителе, или с использованием в качестве растворителя нуклеофила, такого как, например, ДМФА, тетрагидрофуран (ТГФ), при температурах в диапазоне от -78°C до температуры кипения соответствующего растворителя, причем в одном варианте осуществления реакцию проводят в диапазоне от -10°C до температуры кипения соответствующего растворителя, с получением продукта общей формулы (7). О таких реакциях замещения сообщалось ранее (Clark и др., *J. Med. Chem.*, 2008, 51, 6631 - 6634; Guo и др., *Tetrahedron Letts.*, 2013, 54, 3233 - 3237; Waterson и др., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 3730 - 3742; Bellale и др., *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 6572 - 6582; Klimesova и др., *Eur. J. Med. Chem.*, 1996, 31, 389 - 395; Leroy и др., *Synth. Commun.*, 1997, 27, 2905 - 2916; LaMattina и др., *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4179 - 4182; Beugelmans и др., *Tetrahedron*, 1983, 39, 4153 - 4162).

Соединения общей формулы (7) можно превратить в соединения общей формулы (4) с помощью ряда методов восстановления, которые известны специалистам в данной области техники, с использованием множества различных реагентов и реакционных условий; такие методы восстановления включают использование реагентов, таких как гидриды металлов, такие как, например, алюмогидрид лития в ТГФ (Bullock и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 490; Wang и др., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 4021 - 3160), или цинк в уксусной кислоте (Rabe, *Chem. Ber.*, 1913, 46, 1024), или диборан (De Munno и др., *Heterocycles*, 1996, 43, 1893 - 1900), или использование условий каталитического гидрирования, например, водорода и палладия на угле в кислой среде (Stokker и др., *J. Med. Chem.*, 1981, 24, 115 - 117; Bertini и др., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 664 - 670), водорода и никеля в основной среде (Walpole и др., *J. Med. Chem.*, 1993, 36, 2362 - 2372; Kuramochi и др., *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 4022 - 4036.)

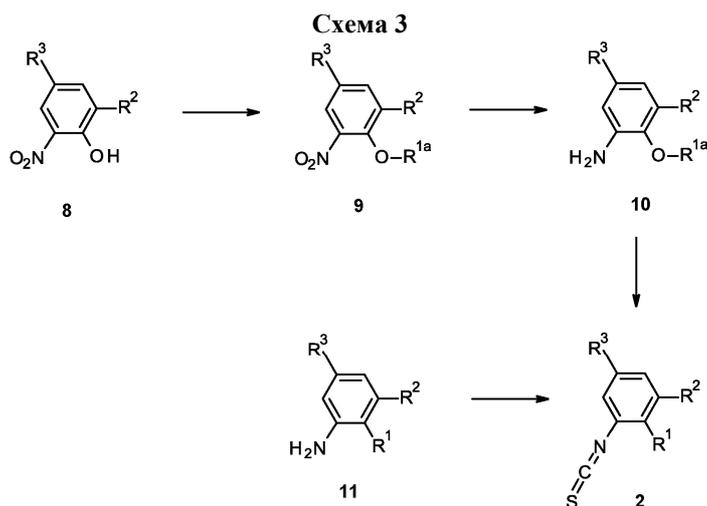


Схема 3. Способ получения соединений общей формулы 2, где  $R^{1a}$  представляет собой метил или дифторметил, соответствующий  $R^1$  в общей формуле (I) со значением метокси и дифторметокси. Синтез соединений 9 и 10 относится к алкокси замещению на фенильном кольце. Однако, продукт 2, содержащий изотиоцианатную группу, и его синтез (т.е.  $10 \rightarrow 2$  или  $11 \rightarrow 2$ ) являются общими для групп  $R^1$  в соответствии с общей формулой (I).

Соединения общей формулы (8) можно превратить в соединения общей формулы (9) с использованием различных методов, которые известны специалистам в данной области техники. Такие превращения могут представлять собой, например, алкилирование фенолоспирта алкилирующими реагентами, такими как, например, алкилгалогениды, алкилсульфонаты, где эти алкильные группы могут необязательно содержать атомы фтора, алкоксильные группы. Такие реакции алкилирования известны специалистам в данной области техники и включают использование ряда методов: i)  $K_2CO_3$  в растворителе, таком как ДМФА, ацетон, ДМФА (см. методику Muro и др., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7974 и WO2009/20990 A1); ii) KOH в EtOH (см. методику Macias и др., *J. Agric. Food Chem.*, 2006, 54, 9843); iii) реакция Мицунобу (см. методику US2006/122168 A1 и EP2151431 A1), с получением промежуточных соединений общей формулы (9).

Соединения общей формулы (9) можно превратить в соединения общей формулы (10) с помощью методов восстановления, которые известны специалистам в данной области техники. Такие реакции восстановления можно провести, используя: i) газообразный водород и катализатор (для Pd/C в качестве катализатора см. методику Chan и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 2989; для платины см. методику Niemann и др., *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 2204; для никеля Ренея см. методику US2009/253767 A1); ii) железо и хлорид аммония (см. методику Sweeney и др., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, 18, 4348); iii) дитионит натрия (см. методику Chong и др., *J. Med. Chem.*, 2012, 55, 10601); iv) цинк и хлорид аммония (см. методику WO2010/42699 A1), с получением промежуточных соединений общей формулы (10).

Соединения общей формулы (10) можно превратить в соединения общей формулы (2), используя такие реагенты, как, например, тиофосген, дисульфид углерода, 1,1"-тиокарбонилди-2(1H)-пиридон или 1,1'-тиокарбонилдиимидазол, в одном варианте осуществления - тиофосген, в основной среде, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, хлороформ, ацетон, или двухфазные смеси, такие как, например, дихлорметан, хлороформ с водным основным раствором, в другом варианте осуществления - дихлорметан с водным насыщенным раствором гидрокарбоната натрия или карбоната натрия, при температурах в диапазоне от  $-78^\circ C$  до температуры кипения соответствующего растворителя, причем в другом варианте осуществления реакцию проводят при температурах в диапазоне от  $0^\circ C$  до комнатной температуры, с получением соединений общей формулы (2). О таких реакциях сообщалось ранее (Harris и др., *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 1610; Degorce и др., *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52, 6719; WO2016/91845 A1; Fairhurst и др., *Org. Lett.*, 2005, 7, 4697; Chaskar и др., *Synth. Commun.*, 2008, 38, 16940; US2004/122237 A1).

Схема 4

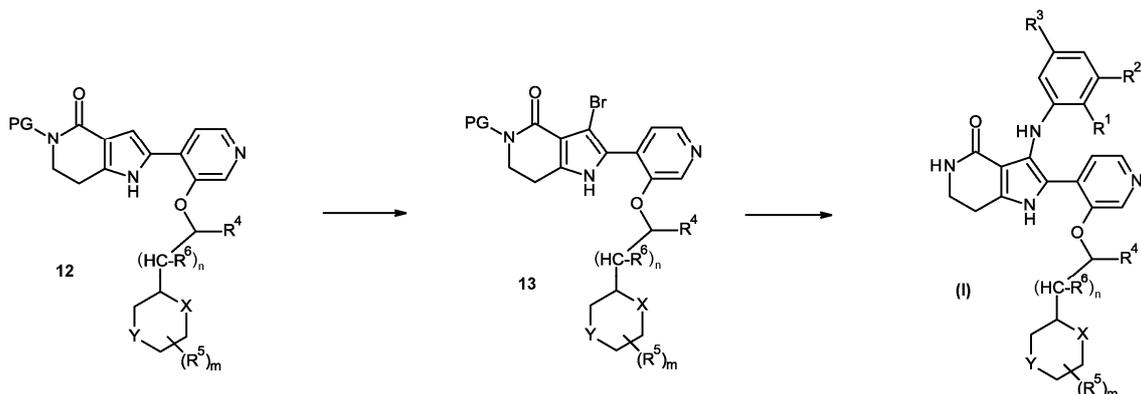


Схема 4. Путь получения соединений общей формулы (I), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, m и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), и PG представляет собой водород или подходящую защитную группу, например, трет-бутоксикарбонил (Boc).

Соединения, подобные соединениям общей формулы 12, известны специалистам в данной области техники и пути их синтеза были описаны в литературе (см. методику Voss и др., WO2015/22073 A1; Hart и др., WO2016/100166 A1; Anderson и др., J. Med. Chem., 2007, 50, 2647; Vanotti и др., J. Med. Chem., 2008, 51, 487).

Соединения общей формулы (12) можно превратить в соединения общей формулы (13), используя стандартные методы бромирования, которые известны специалистам в данной области техники (WO2016/100166 A1). Такие реакции бромирования можно провести, используя бромирующий реагент, такой как, например, N-бромсукцинимид, в подходящем растворителе, таком как, например, ДМФА, при температурах в диапазоне от  $-78^\circ\text{C}$  до температуры кипения указанного растворителя, причем в одном варианте осуществления температуру поддерживают в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до КТ.

Промежуточные соединения общей формулы (13) можно подвергнуть реакции с подходящими анилинами, такими как, например, 2-диформетоксианилин, в присутствии основания, такого как, например, бис(триметилсилил)амид лития (LHMDS), в присутствии катализатора, такого как, например, подходящий лиганд, в одном варианте осуществления 2-(ди-трет-бутилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-3,6-диметокси-1,1'-бифенил (tBuBrettPhos), и в присутствии предкатализатора, такого как, например, палладиевый предкатализатор, в другом варианте осуществления - хлор[2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил][2-(2-аминоэтил)фенил]палладий(II) (BrettPhos-PreCat, аддукт с МТВЕ эфиром), в подходящей системе растворителей, такой как, например, тетрагидрофуран (ТГФ), при температуре в диапазоне от  $0^\circ\text{C}$  до  $200^\circ\text{C}$ . В одном варианте осуществления реакцию проводят при  $80^\circ\text{C}$  с получением соединений общей формулы (I). Подобные превращения уже были проведены и раскрыты (WO2015/193339 A1).

Схема 5

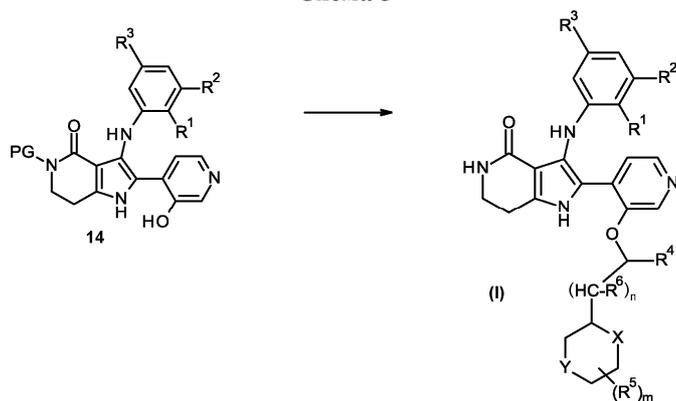


Схема 5. Путь получения соединений общей формулы (I), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , X, Y, m и n имеют значения, приведенные для общей формулы (I), и PG представляет собой водород или подходящую защитную группу, например, трет-бутоксикарбонил (Boc).

Соединения, подобные соединениям общей формулы (14), можно получить в соответствии с методикой, описанной на Схеме 1, с использованием 4-(аминометил)-3-гидроксипиридина взамен промежуточного соединения (4). Промежуточные соединения общей формулы (14) можно превратить в соединения общей формулы (I) по реакции с подходящим спиртом в условиях реакции Мицунобу (метод Oyo Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28 или Tsunoda и др., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 5081), таким как, например, оксетан-3-илметанол, в присутствии (трибутилфосфоранилиден)ацетонитрила или трифенилфосфина

вместе с диизопропил азодикарбоксилатом в подходящей системе растворителей, такой как, например, диоксан или ТГФ, при температурах в диапазоне от комнатной температуры до температуры кипения соответствующих растворителей.

Специалисту в данной области техники известно, что, если на исходном или промежуточном соединении присутствует ряд реакционных центров, может существовать необходимость во временной блокировке одного или нескольких реакционных центров с помощью защитных групп с целью позволить реакции пройти конкретно на желаемом реакционном центре.

Соединения в соответствии с изобретением выделяют и очищают по существу известным способом, например, путем дистилляции растворителя в вакууме и перекристаллизации полученного остатка из подходящего растворителя или введения его в один из обычных методов очистки, таких как хроматография на подходящем веществе-подложке. Кроме того, можно использовать препаративную ВЭЖХ с обращенной фазой. Соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислотной функцией, могут приводить к образованию соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислотным, например, аммониевая соль. Соли этого типа можно превратить либо в форму свободного основания, либо в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо соединения в последующих биологических анализах можно использовать в виде солей. Кроме того, процесс сушки во время выделения соединений настоящего изобретения может не полностью удалить следы соразтворителей, в особенности, таких как муравьиная кислота или трифторуксусная кислота, с получением сольватов или комплексов включения. Специалист в данной области техники определит, какие сольваты или комплексы включения приемлемы для применения в последующих биологических анализах. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание, свободная кислота, сольват, комплекс включения) соединения настоящего изобретения в качестве выделенной и описанной в данной заявке, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение можно использовать в биологическом анализе с целью количественного определения специфической биологической активности.

Соли соединений формулы (I) в соответствии с изобретением могут быть получены путем растворения свободного соединения в подходящем растворителе (например, кетоне, таком как ацетон, метилэтилкетон или метилизобутилкетон, эфире, таком как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан, хлорированном углеводороде, таком как метилхлорид или хлороформ, или низкомолекулярном алифатическом спирте, таком как метанол, этанол или изопропанол), который содержит желаемую кислоту или основание, или к которому желаемую кислоту или основание добавляют позже. Кислоту или основание при получении соли можно использовать, в зависимости от того, моно- или много-основная кислота или -кислотное основание представляет интерес, и в зависимости от того, какая соль требуется, либо в эквимолярном соотношении, либо в отличном от него. Соли получают путем фильтрации, повторного осаждения, осаждения с помощью осадителя для соли или путем упаривания растворителя. Полученные соли могут быть превращены в свободные соединения, которые, в свою очередь, могут быть превращены в соли. Таким образом, фармацевтически неприемлемые соли, которые могут быть получены, например, в качестве продукта способа получения, осуществляемого в промышленном масштабе, могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли с помощью способов, известных специалисту в данной области техники. Особенно предпочтительными являются гидрохлориды и способ, использованный в разделе "Примеры".

Чистые диастереоизомеры и чистые энантиомеры соединений и солей в соответствии с изобретением могут быть получены, например, путем асимметричного синтеза, путем использования хиральных исходных соединений в синтезе, и путем разделения энантиомерных и диастереоизомерных смесей, полученных в синтезе.

Энантиомерные и диастереоизомерные смеси могут быть разделены на чистые энантиомеры и чистые диастереоизомеры с помощью методов, известных специалисту в данной области техники. В одном варианте осуществления, диастереоизомерные смеси разделяют с помощью кристаллизации, в частности, фракционной кристаллизации, или хроматографии. Энантиомерные смеси могут быть разделены, например, с помощью образования диастереоизомеров с хиральным вспомогательным агентом, разделения полученных диастереоизомеров и удаления хирального вспомогательного агента. В качестве хиральных вспомогательных агентов, например, хиральные кислоты, такие как, например, миндальная кислота, могут использоваться для разделения энантиомерных оснований, и хиральные основания могут использоваться для разделения энантиомерных кислот посредством образования диастереоизомерных солей. Кроме того, диастереоизомерные производные, такие как диастереоизомерные сложные эфиры, могут быть образованы из энантиомерных смесей спиртов или энантиомерных смесей кислот, соответственно, используя в качестве хиральных вспомогательных агентов хиральные кислоты или хиральные спирты соответственно. Кроме того, для разделения энантиомерных смесей можно использовать диастереоизомерные комплексы или диастереоизомерные клатраты. Альтернативно, энантиомерные смеси могут быть разделены путем хроматографии с использованием хиральных разделительных колонок. Другой подхо-

дящий метод выделения энантиомеров представляет собой ферментативное разделение.

Одним предпочтительным аспектом изобретения является способ получения соединений по пунктам 1-4 в соответствии с примерами, а также промежуточные соединения, применяемые для их получения.

Необязательно, соединения формулы (I) можно превратить в их соли, или, необязательно, соли соединений формулы (I) можно превратить в свободные соединения. Соответствующие способы являются обычными для специалиста в данной области.

Коммерческая ценность.

Как упомянуто выше, неожиданно было обнаружено, что соединения настоящего изобретения эффективно ингибируют мутант EGFR в клетке (например, опухолевой клетке), которая контактирует с соединением, индуцируя тем самым гибель клетки (например, апоптоз), и вследствие этого их можно применять для лечения или профилактики заболеваний неконтролируемого(ой) роста клеток, пролиферации и/или выживаемости, неподходящих клеточных иммунных ответов, или неподходящих клеточных воспалительных ответов, или заболеваний, которые сопровождаются неконтролируемым(ой) ростом клеток, пролиферацией и/или выживаемостью, неподходящими клеточными иммунными ответами, или неподходящими клеточными воспалительными ответами, в частности, где неконтролируемый(ая) рост клеток, пролиферация и/или выживаемость, неподходящие клеточные иммунные ответы, или неподходящие клеточные воспалительные ответы опосредуется мутантом EGFR, таких как, например, доброкачественная и злокачественная неоплазия, более конкретно, гематологические опухоли, солидные опухоли, и/или их метастазы, например, лейкемии и миелодиспластический синдром, злокачественные лимфомы, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и метастазы в головной мозг, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, гастроинтестинальные опухоли, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая ренальные опухоли, опухоли мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы, и/или их метастазы, в особенности, гематологические опухоли, солидные опухоли, и/или их метастазы, такие как опухоли молочной железы, мочевого пузыря, кости, головного мозга, центральной и периферической нервной системы, шейки матки, ободочной кишки, желез внутренней секреции (например, щитовидной железы и коры надпочечника), эндокринные опухоли, опухоли эндометрия, пищевода, гастроинтестинальные опухоли, опухоли зародышевых клеток, почки, печени, легкого, гортани и гипофаринкса, мезотелиома, опухоли яичника, поджелудочной железы, предстательной железы, прямой кишки, ренальные опухоли, опухоли тонкой кишки, мягких тканей, желудка, кожи, мужских половых желез, мочеочника, влагалища и вульвы, а также злокачественные неоплазии, включая первичные опухоли в указанных органах и соответствующие вторичные опухоли в отдаленных органах ("метастазы опухолей"). Примерами гематологических опухолей могут являться, например, агрессивные и индолентные формы лейкемии и лимфомы, а именно неходжкинская болезнь, хроническая и острая миелоидная лейкемия (ХМЛ/ОМЛ), острая лимфобластная лейкемия (ОЛЛ), болезнь Ходжкина, множественная миелома и Т-клеточная лимфома. Также включены миелодиспластический синдром, плазмноклеточная неоплазия, паранеопластические синдромы, и типы рака неизвестной первичной локализации, а также СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования.

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединений в соответствии с формулой (I) для лечения рака легких, в частности, рака легких, заякоривающего мутант EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, более конкретно рака легких, заякоривающего V769\_770ins ASV и/или D770\_N771ins SVD инсерции в экзоне 20, и/или его метастазов, включающее введение эффективного количества соединения формулы (I).

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединений в соответствии с формулой (I) для лечения рака легких, в частности, рака легких, заякоривающего мутант EGFR с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19 (такими как EGFR E746\_A750del) или точковыми мутациями в экзоне 21 (например, L858R), и/или его метастазов.

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединений в соответствии с формулой (I) для лечения рака легких, в частности, рака легких, заякоривающего мутант EGFR с приобретенной резистентной мутацией D770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S или L858R C797S, и/или его метастазов.

Дополнительным аспектом изобретения является применение соединений в соответствии с формулой (I) для лечения рака легких, в частности, рака легких, заякоривающего мутант ERBB2 с инсерционными мутациями в экзоне 20 (такими как ERBB2 A775\_G776insYVMA), и/или его метастазов.

Таким образом, в соответствии с одним аспектом настоящего изобретения, изобретение относится к соединению общей формулы I, или N-оксиду, соли, таутомеру или стереоизомеру указанного соединения, или соли указанного N-оксида, таутомера или стереоизомера, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, как описано и определено в данной заявке, для применения для лечения или профилактики заболеваний, в особенности, для применения для лечения заболеваний.

Таким образом, другим отдельным аспектом настоящего изобретения является применение соединения общей формулы I, описанного выше, или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольва-

та или соли, особенно его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, для профилактики или лечения гиперпролиферативного нарушения или нарушения, реагирующего на индукцию гибели клеток, т.е. апоптоз.

Под "гиперпролиферативным заболеванием" подразумевается заболевание, такое как злокачественное новообразование, ассоциированное с неподходяще высокими уровнями деления клеток, неподходяще низкими уровнями апоптоза, и тем, и другим. Термин "неподходящий" в контексте настоящего изобретения, в частности, в контексте выражений "неподходящие клеточные иммунные ответы, или неподходящие клеточные воспалительные ответы", используемых здесь, следует в общем понимать как означающий ответ, который является меньше или больше нормального, и который ассоциирован с, ответственен за, или приводит к патологии указанных заболеваний.

В отдельных вариантах осуществления, применение осуществляют для лечения или профилактики заболеваний, в особенности, лечения, где заболевания представляют собой гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы.

Другим аспектом является применение соединения формулы (I) для профилактики и/или лечения рака легких, в частности, рака легких, заякоривающего мутант EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, более конкретно рака легких, заякоривающего V769\_770ins ASV и/или D770\_N771ins SVD инсерции в экзоне 20, и/или его метастазов, особенно предпочтительно для его лечения.

Другим аспектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I) или его стереоизомера, таутомера, N-оксида, гидрата, сольвата или соли, в частности, его фармацевтически приемлемой соли, или смеси таковых, как описано в данной заявке, для производства лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, где такое заболевание представляет собой гиперпролиферативное нарушение или нарушение, реагирующее на индукцию гибели клеток, например, апоптоз. В одном варианте осуществления заболевание представляет собой гематологическую опухоль, солидную опухоль и/или их метастазы. В другом варианте осуществления заболевание представляет собой рак легких, в частности, рак легких, заякоривающий мутант EGFR с инсерционными мутациями в экзоне 20, более конкретно рак легких, заякоривающий V769\_770ins ASV и/или D770\_N771ins SVD инсерции в экзоне 20, и/или его метастазы.

Способ лечения гиперпролиферативных нарушений.

Настоящее изобретение относится к способу применения соединений настоящего изобретения и их композиций для лечения гиперпролиферативных нарушений у млекопитающих. Соединения можно использовать для ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения и т.д. пролиферации клеток и/или деления клеток, и/или продуцирования гибели клеток, например, апоптоза. Этот метод включает введение млекопитающему, которое нуждается в этом, включая человека, количества соединения данного изобретения или его фармацевтически приемлемой соли, изомера, полиморфа, метаболита, гидрата, сольвата или сложного эфира; и т.д., которое является эффективным для лечения нарушения. Гиперпролиферативные нарушения включают, но не ограничиваются перечисленными, например, псориаз, келоиды и другие гиперплазии, поражающие кожу, доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГПЖ), солидные опухоли, такие как рак молочной железы, дыхательных путей, головного мозга, репродуктивных органов, пищеварительного тракта, мочевых путей, глаза, печени, кожи, головы и шеи, щитовидной железы, паращитовидной железы и их отдаленные метастазы. Такие нарушения также включают лимфомы, саркомы, и лейкемии.

Примеры рака молочной железы включают, но не ограничиваются перечисленными, инвазивную дуктальную карциному, инвазивную лобулярную карциному, дуктальную карциному *in situ* и лобулярную карциному *in situ*.

Примеры типов рака дыхательных путей включают, но не ограничиваются перечисленными, мелкоклеточную и немелкоклеточную карциному легкого, а также аденому бронха и плевропульмонарную бластому.

Примеры типов рака головного мозга включают, но не ограничиваются перечисленными, глиому ствола головного мозга и гипотальмическую глиому, астроцитому мозжечка и мозга, медуллобластому, эпендимому, а также нейроэктодермальную опухоль и опухоль пинеальной области.

Опухоли мужских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак предстательной железы и яичка. Опухоли женских репродуктивных органов включают, но не ограничиваются перечисленными, рак эндометрия, шейки матки, яичника, влагалища и вульвы, а также саркому матки.

Опухоли пищеварительного тракта включают, но не ограничиваются перечисленными, анальный рак, рак ободочной кишки, колоректальный рак, рак пищевода, желчного пузыря, желудка, поджелудочной железы, ректальный рак, рак тонкой кишки и слюнной железы.

Опухоли мочевых путей включают, но не ограничиваются перечисленными, рак мочевого пузыря, мужского полового члена, почки, почечной лоханки, мочеточника, уретры и человеческий папиллярный ренальный рак.

Глазные типы рака включают, но не ограничиваются перечисленными, внутриглазную меланому и ретинобластому.

Примеры типов рака печени включают, но не ограничиваются перечисленными, гепатоцеллюлярную карциному (карцинома клеток печени с фиброламеллярным вариантом или без него), холангиокарциному (внутрипеченочная карцинома желчных протоков), и смешанную гепатоцеллюлярную холангиокарциному.

Типы рака кожи включают, но не ограничиваются перечисленными, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, злокачественную меланому, синоназальную инвертированную папиллому, синоназальную плоскоклеточную карциному, ассоциированную с синоназальной инвертированной папилломой, рак кожи клеток Меркеля, и немеланомный рак кожи.

Типы рака головы и шеи включают, но не ограничиваются перечисленными, гортанный, гипофарингеальный, назофарингеальный, орофарингеальный рак, синоназальную инвертированную папиллому, синоназальную плоскоклеточную карциному, ассоциированную с синоназальной инвертированной папилломой, рак губ и ротовой полости и плоскоклеточный рак. Лимфомы включают, но не ограничиваются перечисленными, связанную со СПИДом лимфому, неходжкинскую лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркита, болезнь Ходжкина, и лимфому центральной нервной системы.

Саркомы включают, но не ограничиваются перечисленными, саркому мягких тканей, остеосаркому, злокачественную волокнистую гистиоцитому, лимфосаркому и рабдомиосаркому.

Лейкемии включают, но не ограничиваются перечисленными, острую миелоидную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию, хроническую миелогенную лейкемию и волосатоклеточную лейкемию.

Эти нарушения были хорошо охарактеризованы у людей, но также существуют с подобной этиологией у других млекопитающих, и могут лечиться путем введения фармацевтических композиций настоящего изобретения.

Термин "лечение" или "лечить", указанный везде по этому документу, использован традиционно, например, подразумевает ведение пациента или уход за пациентом с целью борьбы с состоянием, облегчения, снижения, освобождения, улучшения состояния, и т.д., болезни или нарушения, такого как карцинома.

Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

Настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование является устойчивым или приобрело устойчивость к терапии антителами против рецепторов EGF, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

Настоящее изобретение относится к способу повышения эффективности терапии антителами против рецепторов EGF, который включает проведение субъекту терапии антителами против рецепторов EGF в комбинации с соединением общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящий из лейкемии, миелодиспластического синдрома, злокачественной лимфомы, опухолей головы и шеи, опухолей грудной клетки, гастроинтестинальных опухолей, эндокринных опухолей, опухолей молочной железы и других гинекологических опухолей, урологических опухолей, опухолей кожи и сарком, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящий из синоназальной инвертированной папилломы или синоназальной плоскоклеточной карциномы, ассоциированной с синоназальной инвертированной папилломой, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где опухоль грудной клетки представляет собой немелкоклеточный рак легких, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности, рак легких, заякоривающий мутант EGFR с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19 (такими как EGFR E746\_A750del) или точковыми мутациями в экзоне 21 (например, L858R), и/или его метастазы, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности, рак легких, заякоривающий мутант EGFR с приобретенной резистентной мутацией D770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S или L858R C797S, и/или его метастазы, который

включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности, рак легких, заякоривающий мутант ERBB2 с инсерционными мутациями в экзоне 20 (такими как ERBB2 A775\_G776insYVMA) и/или его метастазы, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I), как определено в настоящей заявке.

Настоящее раскрытие также относится к способу отбора пациента для лечения злокачественного новообразования соединением общей формулы (I), включающему обнаружение мутации в экзоне 20 гена, кодирующего EGF-рецептор, в биологическом образце субъекта, тем самым определяя, что пациента следует лечить указанным соединением. В некоторых вариантах осуществления, EGFR включает aD770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S или L858R C797S приобретенную резистентную мутацию. В некоторых вариантах осуществления, способ отбора пациента для лечения злокачественного новообразования соединением общей формулы (I) может включать обнаружение наличия делеций внутри рамки считывания в экзоне 19 или точковых мутаций в экзоне 21 гена, кодирующего EGF-рецептор, в биологическом образце субъекта, тем самым определяя, что пациента следует лечить указанным соединением. Например, делеция внутри рамки считывания в экзоне 19 может представлять собой EGFR E746\_A750del, или точковая мутация в экзоне 21 может представлять собой L858R. В некоторых вариантах осуществления, способ отбора пациента для лечения злокачественного новообразования соединением общей формулы (I) может включать обнаружение мутации в экзоне 20 гена, кодирующего ERBB2 в биологическом образце субъекта, тем самым определяя, что пациента следует лечить указанным соединением. В некоторых вариантах осуществления, ERBB2 включает ERBB2 A775 или\_G776insYVMA инсерционную мутацию. Более того, способы лечения пациента со злокачественным образованием могут включать введение субъекту соединения общей формулы (I) (например, в комбинации с терапией антителами против рецепторов EGF), где субъект для терапии выбирают путем обнаружения мутации в EGFR в биологическом образце субъекта. Обнаружение мутации в экзоне 20 находится в пределах компетенции специалиста в данной области.

В некоторых вариантах осуществления, обнаружение мутации (например, в EGFR, или мутации в экзоне 20 гена, кодирующего EGFR) можно выполнить с помощью секвенирования (например, секвенирование по Сэнгеру, секвенирование нового поколения) или метода, выбранного из группы, состоящей из иммуноблоттинга, масс-спектрометрии, иммунопреципитации и количественной ПЦР, нозерн-блота, микроматричного анализа, иммуносорбентного анализа с ферментной меткой (ELISA), гибридизации *in situ* и их комбинации.

Способы лечения киназных нарушений.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения нарушений, ассоциированных с aberrантной активностью митогенной внеклеточной киназы, включая, но не ограничиваясь перечисленным, удар, сердечную недостаточность, гепатомегалию, кардиомегалию, диабет, болезнь Альцгеймера, фиброзно-кистозную дегенерацию, симптомы отторжения ксенотрансплантата, септический шок или астму.

Эффективные количества соединений настоящего изобретения можно применять для лечения таких нарушений, включая и заболевания (например, злокачественное новообразование), которые упомянуты в разделе "Предпосылки создания изобретения" выше. Тем не менее, такие злокачественные новообразования и другие болезни можно лечить с помощью соединений настоящего изобретения, независимо от механизма действия и/или взаимосвязи между киназой и нарушением.

Фраза "абerrантная киназная активность" или "абerrантная активность тирозинкиназы" включает любую патологичную экспрессию или активность гена, кодирующего киназу, или полипептида, который он кодирует. Примеры такой абerrантной активности, включают, но не ограничиваются перечисленным, сверхэкспрессию гена или полипептида; генную амплификацию; мутации, которые продуцируют конститутивно-активную или гиперактивную киназную активность; генные мутации, делеции, замены, дополнения, и т.д.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы ингибирования киназной активности, особенно митогенной внеклеточной киназы, включающие введение эффективного количества соединения настоящего изобретения, включая его соли, полиморфы, метаболиты, гидраты, сольваты, пролекарства (например: сложные эфиры), и его диастереоизомерные формы. Киназная активность может быть ингибирована в клетках (например, *in vitro*), или в клетках субъекта - млекопитающего, особенно пациента - человека, который нуждается в лечении.

Способы лечения ангиогенных нарушений.

Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения нарушений и болезней, связанных с чрезмерным и/или патологичным ангиогенезом.

Неподходящая и смещенная экспрессия ангиогенеза может быть вредной для организма. Многие патологические состояния ассоциированы с ростом посторонних кровеносных сосудов. Они включают, например, диабетическую ретинопатию, ишемическую окклюзию вен сетчатки и ювенильную ретинопатию [Aiello и др. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer и др. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638], возрастную ма-

кулярную дегенерацию [AMD; см. Lopez и др. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855], неоваскулярную глаукому, псориаз, ретролентальные фиброплазии, ангиофиброму, воспаление, ревматоидный артрит (РА), рестеноз, рестеноз в стенке, рестеноз сосудистого трансплантата, и т.д. Кроме того, увеличенное кровоснабжение, ассоциированное со злокачественной и неопластической тканью, способствует росту, что приводит к быстрому распространению опухоли и метастазам. Кроме того, рост новых кровеносных и лимфатических сосудов в опухоли обеспечивает запасной выход для клеток-изменниц, способствуя метастазам и последующему распространению рака. Таким образом, соединения настоящего изобретения можно применять для лечения и/или профилактики любого из вышеупомянутых нарушений ангиогенеза, например, путем ингибирования и/или уменьшения формирования кровеносных сосудов; путем ингибирования, блокирования, уменьшения, снижения, и т.д. пролиферации эндотелиальных клеток или других типов клеток, вовлеченных в ангиогенез, а также вызывая гибель клеток, например, апоптоз таких типов клеток.

В различных вариантах осуществления, заболевания указанного способа представляют собой гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы.

Соединения настоящего изобретения можно применять, в частности, для терапии и предотвращения, то есть профилактики, в особенности, для терапии роста опухоли и метастазов, в особенности, в случае солидных опухолей всех показаний и стадий с или без предварительным(ого) лечением(я) роста опухолей.

Фармацевтические композиции соединений в соответствии с изобретением.

Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим одно или несколько соединений настоящего изобретения. Эти композиции можно применять для достижения желательного фармакологического действия путем введения пациенту, который нуждается в этом. Пациент, для целей данного изобретения, является млекопитающим, включая человека, который нуждается в лечении конкретного состояния, нарушения или заболевания.

Таким образом, настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые состоят из фармацевтически приемлемого носителя или вспомогательного средства и фармацевтически эффективного количества соединения настоящего изобретения или его соли.

Другим аспектом изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемое вспомогательное средство, для лечения упомянутого выше заболевания, в особенности, для лечения гематологических опухолей, солидных опухолей и/или их метастазов.

Фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное средство могут представлять собой носитель, который является нетоксичным и безвредным для пациента при концентрациях, соответствующих эффективной активности активного компонента таким образом, чтобы любые побочные действия, приписываемые носителю, не исказили благоприятные действия активного компонента. Носителями и вспомогательными средствами являются всевозможные добавки, помогающие композиции быть пригодной для введения.

Фармацевтически эффективное количество соединения может представлять собой такое количество, которое приводит к результату или оказывает желаемое влияние на конкретное состояние, которое подвергается лечению.

Соединения настоящего изобретения можно вводить с фармацевтически приемлемыми носителями или вспомогательными средствами, хорошо известными в данной области, используя любые эффективные обычные единичные дозированные формы, включая препараты с немедленным, замедленным и контролируемым по времени высвобождением, перорально, парентерально, местно, назально, офтальмически, оптически, сублингвально, ректально, вагинально и т.п.

Для перорального введения соединения могут быть составлены в твердые или жидкие препараты, такие как капсулы, пилюли, таблетки, пастилки, таблетки для рассасывания, плавленные формы, порошки, растворы, суспензии или эмульсии, которые могут быть приготовлены в соответствии с методами, известными в данной области для производства фармацевтических композиций. Твердые единичные дозированные формы могут представлять собой капсулу, которая может быть стандартного желатинового типа с твердой или мягкой оболочкой, содержащую вспомогательные средства, например, поверхностно-активные вещества, смазывающие вещества, и инертные вещества наполнители, такие как лактоза, сахароза, фосфат кальция и кукурузный крахмал.

В другом варианте осуществления соединения данного изобретения могут быть таблетированы с обычными таблеточными основаниями, такими как лактоза, сахароза и кукурузный крахмал, в комбинации со связывающими веществами, такими как аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин, разрыхлителями, предназначенными для того, чтобы способствовать распаду и растворению таблетки после введения, такими как картофельный крахмал, альгиновая кислота, кукурузный крахмал и гуаровая смола, трагакантовая камедь, аравийская камедь, смазывающими веществами, предназначенными для улучшения текучести при гранулировании таблеток и для предотвращения прилипания таблеточного вещества к поверхностям таблеточного пресса и пуансонов, как, например, тальк, стеариновая кислота или стеарат магния, кальция или цинка, красителями, окрашивающими средствами и ароматизирующими

средствами, такими как мятное масло, масло гаультерии или ароматизатор "вишня", предназначенными для того, чтобы повысить эстетические качества таблеток и сделать их более приемлемыми для пациента. Подходящие наполнители для применения в пероральных жидких дозированных формах включают фосфат дикальция и разбавители, такие как вода и спирты, например, этанол, бензиловый спирт и полиэтиленовые спирты, либо с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, суспендирующего средства или эмульгирующего средства, либо без них. Различные другие вещества могут присутствовать в качестве покрытий или для модификации иным образом физической формы единицы дозирования. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты шеллаком, сахаром или и тем, и другим.

Диспергируемые порошки и гранулы являются подходящими для приготовления водной суспензии. Они обеспечивают активный компонент в смеси с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства иллюстрируются уже упомянутыми выше. Также могут присутствовать дополнительные наполнители, например, подслащающие, ароматизирующие и окрашивающие средства, описанные выше.

Фармацевтические композиции данного изобретения могут также находиться в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как жидкий парафин или смесь растительных масел. Подходящие эмульгирующие средства могут представлять собой (1) природные смолы, такие как гуммиарабик и трагакантовая камедь, (2) природные фосфатиды, такие как фосфатиды соевых бобов и лецитин, (3) сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситол ангидридов, например, сорбитан моноолеат, (4) продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии могут также содержать подслащающие и ароматизирующие средства.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного компонента в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, например, этил или n-пропил п-гидроксibenзоат; одно или несколько окрашивающих средств; одно или несколько ароматизирующих средств; и одно или несколько подслащающих средств, таких как сахароза или сахарин.

Сиропы и эликсиры могут быть составлены с подслащающими средствами, такими как, например, глицерин, пропиленгликоль, сорбит или сахароза. Такие составы могут также содержать средство, уменьшающее раздражение, и консервант, такой как метил- и пропилпарабены и ароматизирующие и окрашивающие средства.

Соединения данного изобретения можно также вводить парентерально, то есть, подкожно, внутривенно, интраокулярно, интрасиновиально, внутримышечно или интраперитонеально, в виде инъекционных дозировок соединения в, например, физиологически приемлемом разбавителе с фармацевтическим носителем, который может представлять собой стерильную жидкость или смесь жидкостей, таких как вода, физиологический раствор, водные растворы декстрозы и родственных Сахаров, спирт, такой как этанол, изопропанол или гексадециловый спирт, гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, глицеринкетали, такие как 2,2-диметил-1,1-диоксолан-4-метанол, простые эфиры, такие как поли(этиленгликоль) 400, масло, жирная кислота, сложный эфир жирной кислоты или глицерид жирной кислоты, или ацетилованный глицерид жирной кислоты, с добавлением фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества, такого как мыло или детергент, суспендирующего средства, такого как пектин, карбомеры, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или карбоксиметилцеллюлоза, или эмульгирующих средств и других фармацевтических адьювантов, или без них.

Примеры масел, которые можно применять в парентеральных составах данного изобретения, представляют собой таковые из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, сезамовое масло, хлопковое масло, кукурузное масло, оливковое масло, вазелин и минеральное масло. Подходящие жирные кислоты включают олеиновую кислоту, стеариновую кислоту, изостеариновую кислоту и миристиновую кислоту. Подходящими сложными эфирами жирных кислот являются, например, этилолеат и изопропилмиристат. Подходящие мыла включают соли жирной кислоты и щелочного металла, аммония и триэтаноламина, и подходящие детергенты включают катионоактивные детергенты, например, галогениды диметилдиалкиламмония, галогениды алкилпиридиния и алкиламинацетаты; анионные детергенты, например, алкил-, арил- и олефинсульфонаты, алкил-, олефин-, простой эфир- и моноглицеридсульфаты и сульфосукцинаты; неионные детергенты, например, оксиды жирных аминов, алканоламиды жирных кислот, и поли(оксиэтилен- оксипропилен)ы или сополимеры этиленоксида или пропиленоксида; и амфотерные детергенты, например, алкил-бета-аминопропионаты и четвертичные аммониевые соли 2-алкилимидазолина, а также смеси.

Парентеральные композиции данного изобретения будут типично содержать от приблизительно 0.5% до приблизительно 25 мас.% активного компонента в растворе. Также могут преимущественно использоваться консерванты и буферы. Чтобы минимизировать или устранить раздражение в участке инъ-

екции, такие композиции могут содержать неионное поверхностно-активное вещество, имеющее в одном варианте осуществления гидрофильно-липофильный баланс (HLB) от приблизительно 12 до приблизительно 17. Количество поверхностно-активного вещества в таком составе в одном варианте осуществления находится в диапазоне от приблизительно 5% до приблизительно 15 мас.%. Поверхностно-активное вещество может быть одним компонентом, имеющим вышеупомянутый HLB, или может представлять смесь двух или больше компонентов, имеющих желательный HLB.

Примеры поверхностно-активных веществ, используемых в парентеральных составах, представляют собой класс сложных эфиров полиэтиленсорбитана и жирной кислоты, например, сорбитан моноолеат, и высокомолекулярные аддукты этиленоксида с гидрофобным основанием, образованные конденсацией пропиленоксида с пропиленгликолем.

Фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных инъекционных водных суспензий. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с известными методами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, таких как, например, натрий карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующих или смачивающих средств, которые могут представлять собой природный фосфатид, такой как лецитин, продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой, например, полиоксиэтиленстеарат, продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом, например, гептадекаэтиленоксицетанол, продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситаола, такой как полиоксиэтиленсорбитмоноолеат, или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат.

Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Разбавителями и растворителями, которые могут использоваться, являются, например, вода, раствор Рингера, изотонические растворы хлорида натрия и изотонические растворы глюкозы. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителей или суспендирующих сред. С этой целью может использоваться любое мягкое, нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при приготовлении инъекционных форм можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композицию в соответствии с настоящим изобретением можно также вводить в форме суппозиторий для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции можно получить путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим наполнителем, который является твердым при обычных температурах, но становится жидким при ректальной температуре и будет поэтому таять в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими веществами являются, например, масло какао и полиэтиленгликоль.

Составы с контролируемым высвобождением для парентерального введения, включают липосомальные составы, составы с полимерными микросферами и полимерные гелевые составы, которые известны в данной области техники.

Может быть желательно или необходимо вводить фармацевтическую композицию пациенту через механическое устройство доставки. Конструкция и применение механических устройств доставки для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. Прямые методы для введения, например, введения лекарственного средства непосредственно в головной мозг, обычно включают размещение катетера для доставки лекарственного средства в систему желудочков пациента, чтобы обойти гематоэнцефалический барьер. Одна такая имплантируемая система доставки, используемая для транспорта средств в определенные анатомические участки организма, описана в патенте США № 5,011,472, опубликованном 30 апреля 1991 г.

Композиции в соответствии с настоящим изобретением могут также содержать другие обычные фармацевтически приемлемые компоненты, в общем обозначаемые как носители или разбавители, по мере необходимости или по желанию. Можно использовать обычные методики приготовления таких композиций в пригодных дозируемых формах.

Такие компоненты и методики включают описанные в следующих ссылочных источниках, каждый из которых включен в данное описание путем ссылки: Powell, M.F. и др., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-часть-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1999, 53(6), 324-349; и Nema, S. и др., "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology 1997, 51(4), 166-171.

Обычно используемые фармацевтические компоненты, которые можно применять как пригодные для составления композиции для ее намеченного пути введения, включают:

подкисляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, уксусную кислоту, лимонную кислоту, фумаровую кислоту, соляную кислоту, азотную кислоту);

подщелачивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, раствор аммиака, карбонат аммония, диэтаноламин, моноэтаноламин, гидроксид калия, борат натрия, карбонат натрия, гидроксид натрия, триэтаноламин, троламин);

адсорбенты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, порошкообразную целлюлозу и активированный древесный уголь);

аэрозольные пропелленты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, углекислый газ,  $\text{CCl}_2\text{F}_2$ ,  $\text{F}_2\text{CIC-CCIF}_2$  и  $\text{CCIF}_3$ );

средства для вытеснения воздуха (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, азот и аргон);

противогрибковые консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия);

антибактериальные консерванты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорид бензалкония, хлорид бензэтония, бензиловый спирт, хлорид цетилпиридиния, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, нитрат фенилртути и тимерозал);

антиоксиданты (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксизол, бутилированный гидрокситолуол, гипофосфорную кислоту, моногиоглицерин, пропиленгаллат, аскорбат натрия, бисульфит натрия, формальдегидсульфоксилат натрия, метабисульфит натрия);

связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, блокполимеры, природный и синтетический каучук, полиакрилаты, полиуретаны, силиконы, полисилоксаны и сополимеры бутадиенстирола);

буферные средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, метафосфат калия, фосфат дикалия, ацетат натрия, безводный цитрат натрия и дигидрат цитрата натрия);

средства-носители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, сироп из аравийской камеди, ароматический сироп, ароматический эликсир, вишневый сироп, сироп какао, апельсиновый сироп, сироп, кукурузное масло, минеральное масло, арахисовое масло, сезамовое масло, бактериостатический натрия хлорид для инъекций и бактериостатическую воду для инъекций);

хелатирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, динатрия эдетат и эдетовую кислоту);

красители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, FD&C Красный № 3, FD&C Красный № 20, FD&C Желтый № 6, FD&C Синий № 2, D&C Зеленый № 5, D&C Оранжевый № 5, D&C Красный № 8, карамель и оксид железа красный);

просветляющие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, бентонит);

эмульгирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аравийскую камедь, цетомакрогол, цетиловый спирт, глицерилмоностеарат, лецитин, сорбитан моноолеат, полиоксипропилен 50 моностеарат);

инкапсулирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, желатин и ацетат-фталат целлюлозы);

ароматизаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, анисовое масло, кориандровое масло, какао, ментол, апельсиновое масло, мятное масло и ванилин);

увлажняющие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, глицерин, пропиленгликоль и сорбит);

отмучивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло и глицерин);

масла (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, арахисовое масло, минеральное масло, оливковое масло, арахисовое масло, сезамовое масло и растительное масло);

основания мазей (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, ланолин, гидрофильную мазь, полиэтиленгликолевую мазь, вазелин, гидрофильный вазелин, белую мазь, желтую мазь и мазь с розовой водой);

усиливающие проницаемость средства (трансдермальная доставка) (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, моногидрокси- или полигидроксиспирты, моно- или поливалентные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные спирты, насыщенные или ненасыщенные жирные сложные эфиры, насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, эфирные масла, фосфатидильные производные, цефалин, терпены, амиды, простые эфиры, кетоны и мочевины);

пластификаторы (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диэтилфталат и глицерин);

растворители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, этанол, кукурузное масло, хлопковое масло, глицерин, изопропанол, минеральное масло, олеиновую кислоту, арахисовое масло, очищенную воду, воду для инъекций, стерильную воду для инъекций и стерильную воду для ирригаций);

усиливающие жесткость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, цетиловый спирт, цетиловые сложные эфиры, воск, микрокристаллический воск, парафин, стеариловый

спирт, белый воск и желтый воск);

основания суппозиториев (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, масло какао и полиэтиленгликоли (смеси));

поверхностно-активные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, хлорид бензалкония, ноноксиол 10, октоксиол 9, полисорбат 80, натрия лаурилсульфат и сорбитанмонопальмитат);

суспендирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, агар, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу, каолин, метилцеллюлозу, трагакант и вигум);

подслащивающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аспартам, декстрозу, глицерин, маннит, пропиленгликоль, натрий сахарин, сорбит и сахарозу);

таблеточные антиадгезивные вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат магния и тальк);

таблеточные связывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, аравийскую камедь, альгиновую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу, прессуемый сахар, этилцеллюлозу, желатин, жидкую глюкозу, метилцеллюлозу, несшитый поливинилпирролидон и прежелатинизированный крахмал);

разбавители для таблеток и капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция, каолин, лактозу, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, осажденный карбонат кальция, карбонат натрия, фосфат натрия, сорбит и крахмал);

покровные вещества для таблеток (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, жидкую глюкозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, ацетатфталат целлюлозы и шеллак);

наполнители для прямого прессования таблеток (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, двухосновный фосфат кальция);

таблеточные разрыхлители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, кальций карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, полакриллин калий, поперечно сшитый поливинилпирролидон, альгинат натрия, натрия крахмалгликолят и крахмал);

таблеточные скользящие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, коллоидный силикагель, кукурузный крахмал и тальк);

таблеточные смазывающие вещества (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, стеариновую кислоту и стеарат цинка);

светонепроницаемые средства для таблеток/капсул (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, диоксид титана);

таблеточные полирующие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, карнаубский воск и белый воск);

загустители (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, воск, цетиловый спирт и парафин);

средства, регулирующие тоничность (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, декстрозу и хлорид натрия);

увеличивающие вязкость средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, альгиновую кислоту, бентонит, карбомеры, натрий карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, поливинилпирролидон, альгинат натрия и трагакант); и

смазывающие средства (примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, гептадекаэтиленоксидетанол, лецитины, сорбитмоноолеат, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат и полиоксиэтиленстеарат).

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут быть иллюстрированы следующим образом:

Стерильный в/в раствор: 5 мг/мл раствор желательного соединения данного изобретения можно приготовить с использованием стерильной инъекционной воды, и, в случае необходимости, проводят коррекцию pH. Раствор разводят для введения до концентрации 1-2 мг/мл с помощью стерильной 5% декстрозы и вводят в виде в/в инфузии в течение приблизительно 60 минут.

Лиофилизированный порошок для в/в введения: стерильный препарат можно приготовить с использованием (i) 100 - 1000 мг желательного соединения данного изобретения в виде лиофилизированного порошка, (ii) 32-327 мг/мл цитрата натрия, и (iii) 300 - 3000 мг Декстрана 40. Состав восстанавливают с помощью стерильного, инъекционного физиологического раствора или 5% декстрозы до концентрации 10-20 мг/мл, которую дополнительно разбавляют с помощью физиологического раствора или 5% декстрозы до 0.2 - 0.4 мг/мл, и вводят либо в/в болюсом, либо в/в инфузией в течение 15-60 минут.

Внутримышечная суспензия: следующий раствор или суспензию можно приготовить для внутримышечной инъекции:

50 мг/мл желательного, водонерастворимого соединения данного изобретения;  
5 мг/мл натрий карбоксиметилцеллюлозы;  
4 мг/мл ТВИН 80;  
9 мг/мл хлорида натрия;  
9 мг/мл бензилового спирта.

Капсулы с твердой оболочкой: большое количество капсул готовят путем заполнения в стандартные двойные твердые желатиновые капсулы по 100 мг порошкообразного активного компонента, 150 мг лактозы, 50 мг целлюлозы и 6 мг стеарата магния.

Мягкие желатиновые капсулы: готовят смесь активного компонента в перевариваемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, и вводят с помощью насоса положительного вытеснения в размягченный желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного компонента. Капсулы промывают и высушивают. Активный компонент может быть растворен в смеси полиэтиленгликоля, глицерина и сорбита с получением смешивающейся с водой лекарственной смеси.

Таблетки: большое количество таблеток готовят в соответствии с обычными способами так, чтобы единица дозирования составляла 100 мг активного компонента, 0.2 мг коллоидного кремния диоксида, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98.8 мг лактозы. Могут наноситься соответствующие водные и неводные покрытия для увеличения вкусовой привлекательности, улучшения элегантности и стабильности или задержки всасывания.

Таблетки/капсулы с немедленным высвобождением: они представляют собой твердые пероральные дозированные формы, полученные с помощью стандартных и новых способов. Эти единицы принимают перорально без воды для немедленного растворения и доставки лекарственного препарата. Активный компонент перемешивают в жидкости, содержащей компонент, такой как сахар, желатин, пектин и подсластители. Эти жидкости отверждают в твердые таблетки или капли путем сушки вымораживанием и методами экстракции из твердого состояния. Соединения лекарственных средств могут быть спрессованы с вязкоупругими и термоэластичными сахарами и полимерами или шипучими компонентами с получением пористых матриц, предназначенных для немедленного высвобождения без необходимости запивать водой.

#### Доза и введение.

На основании стандартных лабораторных методов, известных для оценки соединений, пригодных для лечения гиперпролиферативных нарушений и ангиогенных нарушений, с помощью стандартных тестов на токсичность и стандартных фармакологических анализов для определения параметров лечения состояний, идентифицированных выше, у млекопитающих, и путем сравнения этих результатов с результатами известных лекарственных средств, которые используются для лечения этих состояний, может быть легко определена эффективная дозировка соединений настоящего изобретения для лечения каждого желательного показания. Количество активного компонента, подлежащее введению при лечении одного из этих состояний, может широко варьироваться согласно таким рассматриваемым факторам, как конкретное соединение и используемая единица дозирования, способ введения, период лечения, возраст и пол пациента, подвергающегося лечению, и природа и степень состояния, подвергающегося лечению.

Общее количество активного компонента, подлежащее введению, обычно будет варьироваться от приблизительно 0.001 мг/кг до приблизительно 200 мг/кг массы тела в сутки, и, в отдельных вариантах осуществления, от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 20 мг/кг массы тела в сутки. Клинически пригодные схемы дозирования будут колебаться от дозирования один - три раза в сутки до дозирования один раз каждые четыре недели. Кроме того, "перерывы в приеме лекарственного средства", когда пациенту не дозируют лекарственное средство на протяжении определенного промежутка времени, могут быть выгодными для общего равновесия между фармакологическим действием и переносимостью. Единица дозировки может содержать приблизительно от 0.5 мг до приблизительно 1500 мг активного компонента, и может вводиться один или несколько раз в сутки или меньше одного раза в сутки. Средняя суточная дозировка для введения путем инъекции, включая внутривенные, внутримышечные, подкожные и парентеральные инъекции, и использование методик инфузии, в других вариантах осуществления будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного ректального дозирования в отдельных вариантах осуществления будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного вагинального дозирования в других вариантах осуществления будет составлять от 0.01 до 200 мг/кг общей массы тела. Режим среднего суточного местного дозирования в следующих вариантах осуществления будет составлять от 0.1 до 200 мг, которые применяют один - четыре раза в сутки. Трансдермальная концентрация в других вариантах осуществления будет такой, которая необходима для поддержания суточной дозы от 0.01 до 200 мг/кг. Режим среднего суточного ингаляционного дозирования в других вариантах осуществления будет составлять от 0.01 до 100 мг/кг общей массы тела.

Несомненно, определенный начальный и продолжающийся режим дозирования для каждого пациента будут варьироваться в зависимости от природы и тяжести состояния, определенного лечащим диагнозом, активности определенного используемого соединения, возраста и общего состояния пациента, времени введения, пути введения, скорости выведения лекарственного средства из организма, комбина-

ций лекарственных средств, и т.п. Желательный способ лечения и количество доз соединения настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира или их композиции могут быть установлены квалифицированными специалистами в данной области, используя обычные тесты лечения.

Методы комбинированной терапии.

Соединения данного изобретения можно вводить в виде единственного фармацевтического средства или в комбинации с одним или несколькими другими фармацевтическими средствами, где комбинация не вызывает неприемлемых побочных действий. Указанными комбинированными фармацевтическими средствами могут быть другие средства, имеющие антипролиферативное действие, такие как, например, предназначенные для лечения гематологических опухолей, солидных опухолей и/или их метастазов, и/или средства для лечения нежелательных побочных действий. Настоящее изобретение также относится к таким комбинациям.

Другие антигиперпролиферативные средства, пригодные для применения с композицией изобретения, включают, без ограничения перечисленным, те соединения, которые признаны для применения для лечения неопластических заболеваний в издании Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (девятое издание), редактор Molinoff и др., опублик. McGraw-Hill, страницы 1225-1287, (1996), которое таким образом включено в настоящую заявку посредством ссылки, в особенности, (химиотерапевтические) противоопухолевые средства, определенные выше. Комбинация, в зависимости от конкретного случая, может представлять собой нефиксированную комбинацию или комбинацию фиксированных доз.

Методы тестирования конкретного фармакологического или фармацевтического свойства хорошо известны специалистам в данной области техники.

Иллюстративные испытательные эксперименты, описанные в настоящем описании, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничивается приведенными примерами.

Как будет понятно специалистам в данной области техники, изобретение не ограничивается отдельными вариантами осуществления, описанными здесь, а охватывает все модификации указанных вариантов, которые находятся в рамках сущности и объема изобретения, определенных в прилагаемой формуле изобретения.

Следующие примеры иллюстрируют изобретение более подробно, без его ограничения. Дальнейшие соединения в соответствии с изобретением, получение которых не описано детально, могут быть получены аналогичным образом.

Соединения, которые упоминаются в примерах, и их соли представляют собой предпочтительные варианты осуществления изобретения, также как и формула изобретения охватывает все подкомбинации остатков соединения формулы (I), как раскрыто конкретными примерами.

Термин "в соответствии с" в рамках экспериментального раздела используется в том смысле, что упомянутая методика должна быть использована "аналогично".

#### **Экспериментальный раздел**

Химические названия генерировали с использованием программного обеспечения ACD/Name от ACD/Labs. В некоторых случаях вместо названий, сгенерированных ACD/Name, использовали общепринятые названия коммерчески доступных реагентов.

В следующей табл. 1 перечислены сокращения, используемые в этом параграфе и в разделе "Примеры", поскольку они не поясняются в основном тексте. Другие сокращения имеют значения, по существу, обычные для специалиста в данной области.

Таблица 1  
Сокращения

Сокращение	Значение
ACN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
br	Широкий сигнал (ЯМР)
d	Дублет (ЯМР)
DAD	Диодно-матричный детектор
DAST	Трифторид диэтиламиносеры
DBU	1,8-Диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен
ДХМ	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов (ЯМР)
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMA	N,N-диметилацетамид
DMAP	4-Диметиламинопиридин
ДМФА	N,N-диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
EDC.HCl	Хлористоводородная соль N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодимид
ESI	Ионизация методом электрораспыления
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч	Час(-ы)
HCl	Хлороводород, хлористоводородная кислота
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
m	Мультиплет (ЯМР)
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минута(-ы)
МС	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
MWD	Многоволновой детектор
ЯМР	Спектроскопия Ядерного Магнитного Резонанса: химические сдвиги ( $\delta$ ) приведены в м.д. Химические сдвиги корректировали путем установки сигнала ДМСО на 2.50 м.д., если не указано иное.
q	Квартет (ЯМР)
КТ	Комнатная температура
R <sub>t</sub> , Rt	Время удержания
s	Синглет (ЯМР)
насыщ.	Насыщенный
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
t	триплет (ЯМР)
td	триплет дублета (ЯМР)
TEA	Триэтиламин
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
$\delta$	Химический сдвиг

Другие сокращения имеют значения, по существу, обычные для специалиста в данной области.

Различные аспекты изобретения, описанного в данной заявке, иллюстрируются следующими примерами, которые не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом.

Иллюстративные тестовые эксперименты, описанные в данной заявке, служат для иллюстрации настоящего изобретения и изобретение не ограничено приведенными примерами.

#### Экспериментальный раздел - общая часть

Все реагенты, для которых синтез не описан в экспериментальном разделе, либо доступны для приобретения, либо являются известными соединениями, либо могут быть образованы известными способами из известных соединений специалистом в данной области.

Соединения и промежуточные соединения, полученные в соответствии со способами изобретения, могут требовать очистки. Очистка органических соединений хорошо известна специалисту в данной области и может существовать несколько путей очистки одного и того же соединения. В некоторых случаях очистка может не потребоваться. В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью кристаллизации. В некоторых случаях примеси можно удалить путем растирания, используя подходящий растворитель.

В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью хроматографии, в частности, колоночной флэш-хроматографии, используя, например, предварительно заполненные силикагелевые картриджи, например, Biotage SNAP картриджи KP-Sil® или KP-NH® в комбинации с системой автоматической очистки Biotage (SP4® или Isolera Four®) и элюентами, такими как градиенты гексан/этилацетат или ДХМ/метанол. При выполнении колоночной флэш-хроматографии можно использовать немодифи-

цированный ("обычный") силикагель, а также функционализированный аминофазой силикагель. Если в экспериментальном разделе ссылка дается на колоночную флэш-хроматографию или на флэш-хроматографию без указания стационарной фазы, использовали обычный силикагель

В некоторых случаях соединения можно очистить с помощью препаративной ВЭЖХ, используя, например, автоочистительное устройство Waters, оснащенное диодно-матричным детектором и/или масс-спектрометром с ионизацией методом электрораспыления, работающим в режиме реального времени, в комбинации с подходящей предварительно заполненной обращенно-фазовой колонкой, и элюенты, такие как градиенты воды и ацетонитрила, которые могут содержать добавки, такие как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или водный аммиак.

В некоторых случаях, методы очистки, как описано выше, могут обеспечить соединения настоящего изобретения, которые обладают достаточно основной или кислой функцией, в форме соли, такой как, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно основным, например, трифторацетат или формиат, или, в случае соединения настоящего изобретения, которое является достаточно кислым, например, аммониевая соль. Соль этого типа можно превратить либо в форму свободного основания, либо в форму свободной кислоты, соответственно, различными способами, известными специалисту в данной области техники, либо соединение в последующих биологических анализах можно использовать в виде солей. Следует понимать, что конкретная форма (например, соль, свободное основание и т.д.) соединения настоящего изобретения, выделенная и описанная в данной заявке, не обязательно является единственной формой, в которой указанное соединение может использоваться в биологическом анализе с целью количественного определения специфической биологической активности.

Методы аналитической ЖХ-МС.

Метод 1.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты (99%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин. 1-99% В, 1.6-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод 2.

Прибор: Waters Acquity UPLCMS SingleQuad; колонка: Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-1.6 мин. 1-99% В, 1.6-2.0 мин. 99% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод 3.

Прибор: Waters Acquity UPLC H-Class system; колонка: Acquity CSH C18 1.7 мкм 2.1×50 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2 об.% аммиака (28%) в воде, элюент D: 2 об.% муравьиной кислоты в воде; градиент: 0-1.2 мин 2-95% В с А и 5% D на всех этапах, 1.2-1.4 мин. 95% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 40°C; ФДМД: 215-350 нм.

Метод 4.

Прибор: Waters Acquity UPLC H-Class system; колонка: XBridge BEH C18 2.5 мкм 2.1×50 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: ацетонитрил, элюент С: 2 об.% аммиака (28%) в воде, элюент D: 2 об.% муравьиной кислоты в воде; градиент: 0-1.2 мин 2-95% В с А и 5% С на всех этапах, 1.2-1.4 мин 95% В; поток 0.8 мл/мин; температура: 40°C; ФДМД: 215-350 нм.

Метод 5.

МС прибор: SHIMADZU LCMS-2020; ВЭЖХ прибор: LabSolution Version 5.72; колонка: Kinetex@5 мкм EVO C18 30×2.1 мм; элюент А: 0.0375% ТФУ в воде (об./об.), элюент В: 0.01875% ТФУ в ацетонитриле; градиент: 0.0 мин 0% В → 3.00 мин 60% В → 3.50 мин 60% В → 3.51 мин 0% В → 4.00 мин 0% В; скорость потока: 0.8 мл/мин; температура термостата: 50°C; УФ-детектирование: 220 нм & 254 нм.

Метод 6.

Прибор: Agilent 1290 UPLCMS 6230 TOF; колонка: BEH C 18 1.7 мкм, 50×2.1 мм; элюент А: вода+ 0.05% муравьиной кислоты (99%); элюент В: ацетонитрил + 0.05% муравьиной кислоты (99%); градиент: 0-1.7 2-90% В, 1.7-2.0 90% В; поток: 1.2 мл/мин; температура: 60°C; ДМД сканирование: 190-400 нм.

Методы препаративной ЖХ-МС:

Метод 7.

Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 100×30 мм; элюент А: вода + 0.2 об.% водного аммиака (32%), элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-5.5 мин. 5-100% В; поток 70 мл/мин; температура: 25°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод 8.

Прибор: Waters Autopurification MS SingleQuad; колонка: Waters XBridge C18 5 мкм 50×50 мм; элюент А: вода + 0.1 об.% муравьиной кислоты, элюент В: метанол; градиент: 0-0.50 мин. 20% В; поток 50 - 100 мл/мин, 0.50-8.00 мин. 20 -60% В; поток 100 мл/мин, температура: 25°C; ДМД сканирование: 210-400 нм.

Метод 9.

Прибор: Labomatic HD-5000, насосная головка HDK-280, модуль градиента NDB-1000, отборник фракций Labomatic Labocol Vario 2000, Knauer УФ-детектор Azura UVD 2.1S, программное обеспечение

Prepcon 5. Колонка: Chromatorex C18 10 мкм 120×30 мм; элюент А: вода + 0.1% муравьиной кислоты; элюент В: ацетонитрил; градиент: приведен для промежуточных соединений и примеров, скорость потока 150 мл/мин, температура 25°C; УФ 220 нм.

Метод 10.

Прибор: Labomatic HD-5000, насосная головка HDK-280, модуль градиента NDB-1000, отборник фракций Labomatic Labocol Vario 2000, Knauer УФ-детектор Azura UVD 2.1S, программное обеспечение Prepcon 5. Колонка: Chromatorex C18 10 мкм 120×30 мм; элюент А: 0.1% аммиака в воде; элюент В: ацетонитрил; градиент: приведен для промежуточных соединений и примеров, скорость потока 150 мл/мин, температура 25°C; УФ 250 нм.

Метод 11.

Прибор: Labomatic HD-5000, насосная головка HDK-280, модуль градиента NDB-1000, отборник фракций Labomatic Labocol Vario 2000, Knauer УФ-детектор Azura UVD 2.1S, программное обеспечение Prepcon 5. Колонка: Chromatorex C18 10 мкм 300×50 мм; элюент А: 0.1% аммиака в воде; элюент В: ацетонитрил; градиент: приведен для промежуточных соединений и примеров, скорость потока 250 мл/мин, температура 25°C; УФ 250 нм.

Спектры ЯМР.

Мультиплетности сигналов протонов в спектрах <sup>1</sup>H ЯМР, приведенные в следующих параграфах, отражают наблюдаемую форму сигнала и не учитывают какие-либо проявления сигнала более высокого порядка. Как правило, данные химического сдвига относятся к центру рассматриваемого сигнала. В случае широких мультиплетов, указан интервал. Сигналы, скрытые растворителем или водой, либо приписаны ориентировочно, либо не перечислены. Сильно расширенные сигналы - например, вызванные быстрым вращением фрагментов молекулы или обменом протонов - также либо приписаны ориентировочно (часто их называют широким мультиплетом или широким синглетом), либо не показаны.

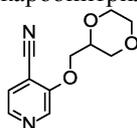
Данные <sup>1</sup>H-ЯМР выбранных соединений перечислены в форме перечней пиков <sup>1</sup>H-ЯМР. В них, для каждого пика сигнала сначала приведено значение  $\delta$  в м.д., а затем - значение интенсивности сигнала, указанное в круглых скобках. Пары значение  $\delta$  - интенсивность сигнала от разных пиков разделены запятыми. Таким образом, перечень пиков описывается следующей общей формой:  $\delta_1$  (интенсивность<sub>1</sub>),  $\delta_2$  (интенсивность<sub>2</sub>), ...,  $\delta_i$  (интенсивность<sub>i</sub>), ...,  $\delta_n$  (интенсивность<sub>n</sub>).

Интенсивность острого сигнала коррелирует с высотой (в см) сигнала в печатном варианте ЯМР спектра. При сравнении с другими сигналами, эти данные можно сопоставить с реальными отношениями интенсивностей сигналов. В случае широких сигналов, показаны несколько пиков, или центр сигнала вместе с их относительной интенсивностью, по сравнению с наиболее интенсивным сигналом, отображаемым в спектре. Перечень пиков <sup>1</sup>H-ЯМР подобен классическому <sup>1</sup>H-ЯМР представлению данных, и таким образом, обычно содержит все пики, перечисленные в классической интерпретации ЯМР. Более того, подобно классическим печатным вариантам <sup>1</sup>H-ЯМР, перечни пиков могут отображать сигналы растворителей, сигналы, полученные от стереоизомеров конкретного целевого соединения, пики примесей, спутанные пики <sup>13</sup>C, и/или боковые полосы вращения. Пики стереоизомеров и/или пики примесей обычно отображаются с более низкой интенсивностью по сравнению с пиками целевого соединения (например, с чистотой >90%). Такие стереоизомеры и/или примеси могут быть типичными для конкретного способа получения, и поэтому их пики могут помочь идентифицировать воспроизведение данного способа получения на основании "отпечатков побочных продуктов". Эксперт, который рассчитывает пики целевого соединения известными методами (MestReC, ACD моделирование, или с использованием эмпирически оцененных ожидаемых значений), может при необходимости выделить пики целевого соединения, необязательно с использованием дополнительных фильтров интенсивностей. Такая операция была бы подобна отбору пиков в классической интерпретации <sup>1</sup>H-ЯМР. Подробное описание представления данных ЯМР в форме перечней пиков можно найти в публикации "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (см. <http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures>, Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 01 августа 2014 г.). При обычной операции отбора пиков, описанной в базе данных Research Disclosure Database Number 605005, параметр "Минимальная высота" можно устанавливать между значениями 1 и 4%. Однако, в зависимости от химической структуры и/или в зависимости от концентрации анализируемого соединения, может оказаться разумным установить параметр "Минимальная высота" <1%.

Синтезы промежуточных соединений 1.

Промежуточное соединение 1-1.

3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил



3-Хлорпиридин-4-карбонитрил (CAS 68325-15-5, 1.40 г, 10.1 ммоль) и (1,4-диоксан-2-ил)метанол (CAS 143669-41-4, 1.31 г, 11.1 ммоль) растворяли в ТГФ (45 мл). Добавляли трет-бутилат калия (1.03 г,

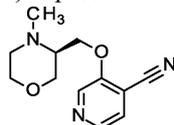
9.14 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакционную смесь медленно разбавляли насыщ. раствором хлорида аммония и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Органическую фазу промывали с помощью соляного раствора и фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / EtOAc, градиент 0-100%; EtOAc / EtOH, градиент 0-35%) с получением 1.18 г указанного в заголовке соединения (выход 53%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 8.72 (s, 1H), 8.23 - 8.46 (m, 1H), 7.68 - 7.86 (m, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.40 - 3.99 (m, 7H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.77 мин; МС (ESI положит.): m/z = 221 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1-2.

3-{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси} пиридин-4-карбонитрил



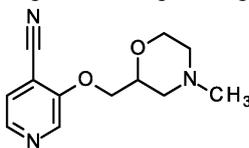
К раствору [(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метанола (CAS 1620510-50-0, 1.00 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C медленно добавляли гидрид натрия (366 мг, 9.15 ммоль, чистота 60%). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Добавляли 3-хлорпиридин-4-карбонитрил (CAS 68325-15-5, 1.06 г, 7.62 ммоль) в ТГФ (10 мл), и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили с помощью 1 н. HCl до pH = 7. Суспензию фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (основной силикагель, гексан / EtOAc, градиент 0-100%) с получением 355 мг указанного в заголовке соединения (выход 20%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 8.75 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.87 (dd, 1H), 3.71 (dt, 1H), 3.50 (td, 1H), 3.35 - 3.41 (m, 1H), 2.65 - 2.71 (m, 1H), 2.45 - 2.49 (m, 1H), 2.29 - 2.35 (m, 3H), 2.24 (ddd, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.72 мин; МС (ESI положит.): m/z = 234.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1-3.

3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-карбонитрил



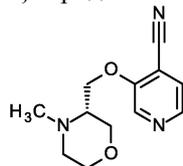
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-1, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 764 мг, 5.51 ммоль) и [4-метилморфолин-2-ил]метанолом (CAS 40987-46-0, 940 мг, 7.17 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 836 мг (чистота 90%, выход 59%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.893 (0.97), 1.920 (1.44), 1.947 (1.07), 1.954 (0.50), 1.962 (0.54), 1.983 (1.01), 1.991 (1.03), 2.011 (0.58), 2.019 (0.52), 2.197 (16.00), 2.518 (0.41), 2.589 (0.80), 2.593 (0.82), 2.617 (0.73), 2.621 (0.74), 2.766 (0.66), 2.770 (0.95), 2.794 (0.63), 2.798 (0.89), 3.513 (0.60), 3.520 (0.73), 3.541 (1.36), 3.547 (1.39), 3.570 (0.80), 3.575 (0.67), 3.793 (0.74), 3.796 (1.10), 3.801 (1.12), 3.805 (0.92), 3.808 (0.85), 3.814 (0.79), 3.821 (1.18), 3.826 (1.18), 3.833 (1.27), 3.839 (0.66), 4.316 (5.03), 4.329 (4.72), 7.772 (2.40), 7.774 (2.63), 7.785 (2.49), 8.381 (3.41), 8.393 (3.28), 8.714 (4.32).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 234.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1-4.

3-{[(3S)-4-метилморфолин-3-ил]метокси} пиридин-4-карбонитрил



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-2, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 1.00 г, 7.24 ммоль) и [(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метанолом (1.00 г, чистота 95%, 7.24 ммоль; CAS 1620510-51-1) в качестве исходных веществ, получали 823 мг (чистота 99%, выход 48%) указанного в заголовке соединения.

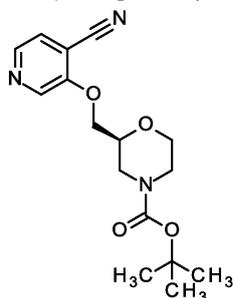
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.211 (0.52), 2.219 (0.64), 2.236 (0.66), 2.240 (0.68), 2.245 (0.68), 2.249 (0.72), 2.266 (0.69), 2.274 (0.63), 2.306 (16.00), 2.472 (0.48), 2.475 (0.50), 2.518 (1.22), 2.522 (0.71), 2.658 (0.56), 2.664 (1.27), 2.671 (0.67), 2.687 (0.47), 2.694 (0.96), 2.701 (0.47), 3.356 (1.17), 3.378 (1.16), 3.384 (1.30), 3.406 (1.20), 3.472 (0.50), 3.478 (0.58), 3.499 (0.80), 3.506 (0.81), 3.525 (0.71), 3.532

(0.61), 3.685 (0.44), 3.692 (0.86), 3.698 (0.45), 3.720 (0.66), 3.856 (0.80), 3.864 (0.81), 3.884 (0.73), 3.892 (0.72), 4.209 (1.03), 4.223 (1.01), 4.234 (1.29), 4.249 (1.23), 4.417 (1.25), 4.429 (1.28), 4.443 (1.03), 4.454 (0.99), 7.778 (2.39), 7.780 (2.38), 7.790 (2.45), 7.792 (2.50), 8.391 (3.23), 8.403 (3.11), 8.745 (3.91).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.70$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 234 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 1-5.

трет-бутил (2S)-2-[[4-цианопиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-карбоксилат



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-1, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 2.55 г, 18.4 ммоль) и трет-бутил (2S)-2-(гидрокси-метил)морфолин-4-карбоксилатом (CAS 135065-76-8, 4.00 г, 18.4 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 4.82 г (чистота

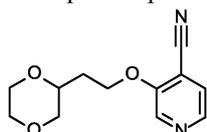
90%, выход 74%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.41 (s, 9H), 2.72 - 3.05 (m, 2H), 3.46 (br d, 1H), 3.67 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.88 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.37 (br d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.06$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 320 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 1-6.

3-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-карбонитрил



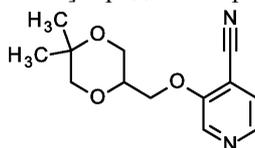
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-2, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 2.10 г, 15.1 ммоль) и 2-(1,4-диоксан-2-ил)этан-1-олом (CAS 151720-04-6, 2.00 г, 15.1 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 2.89 г (чистота 99%, выход 81%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.754 (0.63), 1.768 (1.37), 1.774 (0.82), 1.781 (0.98), 1.790 (2.18), 1.803 (3.39), 1.810 (2.10), 1.817 (1.93), 1.824 (3.23), 1.838 (2.78), 1.855 (2.41), 1.867 (2.45), 1.869 (2.40), 1.874 (2.53), 1.886 (2.23), 1.902 (0.99), 1.910 (0.87), 1.922 (0.67), 2.326 (0.72), 2.668 (0.69), 3.223 (4.26), 3.247 (5.57), 3.250 (5.62), 3.276 (5.26), 3.428 (1.77), 3.434 (1.89), 3.455 (4.59), 3.462 (4.80), 3.483 (3.76), 3.489 (3.97), 3.530 (3.36), 3.535 (3.38), 3.558 (4.71), 3.564 (5.40), 3.585 (1.93), 3.592 (3.08), 3.626 (4.58), 3.631 (4.33), 3.654 (3.70), 3.659 (4.02), 3.668 (1.98), 3.673 (1.97), 3.680 (2.77), 3.687 (2.85), 3.693 (2.89), 3.706 (6.98), 3.712 (6.06), 3.724 (1.75), 3.735 (3.40), 3.759 (4.77), 3.766 (4.02), 3.788 (4.04), 3.794 (3.73), 4.315 (0.93), 4.329 (1.18), 4.339 (3.54), 4.354 (6.92), 4.359 (5.21), 4.370 (6.49), 4.384 (3.79), 4.392 (1.47), 4.408 (0.68), 7.778 (9.22), 7.790 (9.58), 8.380 (10.88), 8.392 (10.45), 8.698 (16.00).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.64$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 235 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 1-7.

3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил



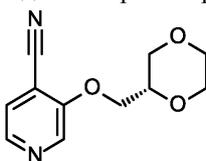
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-2, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 948 мг, 6.84 ммоль) и (5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метанолом (1.00 г, 6.84 ммоль; CAS 54321-57-2) в качестве исходных веществ, получали 1.31 г (чистота 95%, выход 73%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.014 (0.69), 1.048 (16.00), 1.172 (0.55), 1.200 (0.51), 1.263 (13.01), 1.987 (0.92), 2.518 (0.62), 2.523 (0.43), 3.313 (1.67), 3.340 (2.27), 3.342 (2.21), 3.542 (2.95), 3.570 (2.39), 3.604 (1.50), 3.627 (1.97), 3.734 (1.24), 3.760 (3.08), 3.781 (2.25), 3.787 (2.73), 3.791 (1.58), 3.796 (0.77), 3.802 (0.63), 4.356 (3.63), 4.365 (4.41), 7.780 (3.42), 7.792 (3.63), 8.387 (4.49), 8.399 (4.29), 8.715 (5.54).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.75$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 249 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 1-8.

3-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-карбонитрил



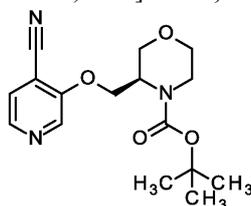
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-1, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 1.00 г, 7.22 ммоль) и [(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метанолом (CAS 406913-88-0, 938 мг, 7.94 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 490 мг (чистота 95%, выход 29%) указанного в заголовке соединения.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -1.68^\circ \pm 0.35^\circ$  ( $c = 7$  мг/мл, метанол).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  м.д. = 3.41 - 3.53 (m, 2H), 3.59 - 3.72 (m, 2H), 3.75 - 3.81 (m, 1H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 3.87 - 3.95 (m, 1H), 4.27 - 4.37 (m, 2H), 7.77 - 7.80 (m, 1H), 8.38 - 8.41 (m, 1H), 8.71 - 8.73 (m, 1H).

Промежуточное соединение 1-9.

трет-бутил (3R)-3-{[(4-цианопиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-карбоксилат

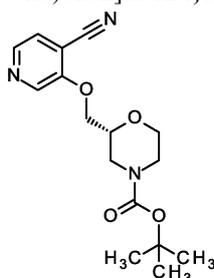


К раствору трет-бутил (3S)-3-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (4.30 г, 19.8 ммоль) в ТГФ (28 мл) при  $0^\circ\text{C}$  медленно добавляли гидрид натрия (1.55 г, чистота 55%, 35.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли 3-фторпиридин-4-карбонитрил (CAS 113770-88-0, 2.42 г, 19.8 ммоль) в ТГФ (14 мл), и смесь перемешивали в течение 4 ч при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь гасили с помощью 2 н.  $\text{HCl}$  до  $\text{pH} = 6 - 7$  и экстрагировали с помощью ЭЭ. Органический слой фильтровали через гидрофобную фильтровальную бумагу и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-7%) с получением 4 г указанного в заголовке соединения (выход 70%).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.95$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 264$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 1-10.

трет-бутил (2R)-2-{[(4-цианопиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-карбоксилат



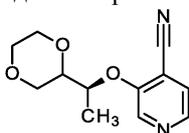
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-1, с 3-хлорпиридин-4-карбонитрилом (CAS 68325-15-5, 3.25 г, 23.5 ммоль) и трет-бутил (2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилатом (CAS 135065-71-3, 5.10 г, 23.5 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 6.92 г (чистота 90%, выход 83%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.41 (s, 9H), 2.73 - 3.00 (m, 2H), 3.39 - 3.50 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.82 - 3.89 (m, 1H), 3.95 - 4.00 (m, 1H), 4.37 (br d, 2H), 7.79 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.73 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.04$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 320$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 1-11.

3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-карбонитрил



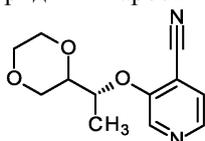
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-9, с 3-фторпиридин-4-карбонитрилом (878 мг, 7.19 ммоль) и (1S)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этан-1-олом (CAS 1372875-59-6, 950 мг, 7.19 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 1.68 г (чистота 95%, выход 95%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.д. = 0.988 (0.85), 1.004 (0.92), 1.056 (0.59), 1.071 (0.60), 1.154 (4.47), 1.166 (0.63), 1.172 (9.29), 1.189 (4.59), 1.276 (12.44), 1.292 (12.55), 1.325 (11.08), 1.341 (11.16), 1.987 (16.00), 2.518 (1.63), 2.522 (1.05), 3.300 (0.46), 3.396 (1.81), 3.421 (2.99), 3.424 (2.99), 3.429 (1.78), 3.450 (5.06), 3.457 (3.42), 3.472 (1.97), 3.478 (1.62), 3.485 (2.38), 3.497 (2.19), 3.500 (1.91), 3.525 (2.26), 3.552 (1.16), 3.559 (1.31), 3.582 (2.48), 3.588 (2.91), 3.611 (1.70), 3.616 (2.62), 3.638 (4.15), 3.642 (3.63), 3.664 (3.89), 3.671 (4.01), 3.676 (1.93), 3.683 (1.76), 3.685 (1.80), 3.689 (1.79), 3.695 (1.76), 3.701 (1.17), 3.704 (1.27), 3.707 (1.26), 3.710 (1.28), 3.744 (1.82), 3.750 (3.32), 3.757 (1.01), 3.778 (3.94), 3.784 (2.19), 3.807 (1.47), 3.813 (1.33), 3.906 (1.40), 3.912 (1.35), 3.935 (1.24), 3.941 (1.18), 3.999 (1.24), 4.016 (3.72), 4.034 (3.66), 4.052 (1.20), 4.804 (0.41), 4.821 (1.95), 4.836 (3.43), 4.852 (2.64), 4.864 (1.34), 7.755 (3.58), 7.757 (3.60), 7.769 (4.33), 7.771 (3.80), 7.783 (3.28), 7.785 (3.20), 8.351 (4.95), 8.363 (4.90), 8.368 (4.48), 8.380 (4.17), 8.749 (6.40), 8.772 (5.46).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.64 мин; МС (ESI положит.): m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1-12.

3-{(1R)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-карбонитрил



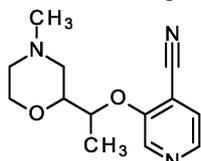
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-9, с 3-фторпиридин-4-карбонитрилом (905 мг, 7.42 ммоль) и (1R)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этан-1-олом (CAS 1372881-98-5, 980 мг, 7.42 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 1.39 г (чистота 95%, выход 76%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.д. = 1.274 (0.82), 1.289 (0.87), 1.322 (16.00), 1.337 (15.97), 1.984 (0.48), 2.331 (0.56), 2.673 (0.57), 3.427 (2.95), 3.448 (3.45), 3.455 (3.30), 3.471 (3.27), 3.482 (2.59), 3.496 (3.79), 3.499 (3.36), 3.524 (3.41), 3.580 (1.59), 3.586 (1.80), 3.609 (2.32), 3.615 (2.92), 3.636 (5.12), 3.662 (3.60), 3.668 (3.70), 3.680 (2.08), 3.687 (1.49), 3.693 (1.53), 3.698 (1.52), 3.704 (1.41), 3.746 (3.19), 3.754 (1.74), 3.775 (2.26), 3.903 (2.52), 3.909 (2.44), 3.932 (2.24), 3.937 (2.13), 4.818 (0.65), 4.833 (2.08), 4.845 (2.30), 4.849 (2.22), 4.861 (2.00), 4.876 (0.57), 7.766 (5.15), 7.778 (5.29), 8.348 (0.42), 8.365 (6.23), 8.377 (6.01), 8.743 (0.51), 8.765 (9.13).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.67 мин; МС (ESI положит.): m/z = 235 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 1-71.

3-[1-(4-метилморфолин-2-ил)этокси]изоникотинитрил



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 1-9, с 3-фторпиридин-4-карбонитрилом (824 мг, 6.75 ммоль) и 1-(4-метилморфолин-2-ил)этанолом (980 мг, 6.75 ммоль, CAS 1540922-49-3) в качестве исходных веществ, 817 мг (чистота 99%, выход 48%) указанного в заголовке соединения получали после колоночной хроматографии с использованием Biotage Isolera.

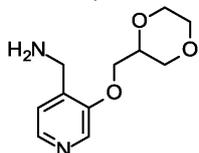
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.285 (4.44), 1.300 (4.47), 1.318 (5.38), 1.333 (5.31), 1.848 (0.57), 1.874 (0.94), 1.901 (0.63), 1.927 (0.93), 1.933 (0.66), 1.953 (2.04), 1.961 (1.23), 1.981 (1.32), 1.990 (0.60), 2.188 (16.00), 2.518 (1.33), 2.522 (0.90), 2.572 (0.89), 2.600 (0.79), 2.718 (0.54), 2.746 (0.52), 2.839 (0.64), 2.867 (0.60), 3.485 (0.78), 3.488 (0.66), 3.491 (0.85), 3.516 (1.00), 3.522 (0.92), 3.544 (0.48), 3.550 (0.42), 3.562 (0.44), 3.568 (0.54), 3.573 (0.73), 3.578 (0.77), 3.587 (0.81), 3.593 (0.83), 3.598 (0.85), 3.604 (0.71), 3.772 (0.51), 3.777 (0.56), 3.781 (0.78), 3.786 (0.61), 3.789 (0.59), 3.794 (0.56), 3.800 (0.46), 3.805 (0.46), 3.809 (0.64), 3.814 (0.50), 3.817 (0.45), 4.818 (0.60), 4.833 (0.97), 4.848 (0.79), 4.858 (0.65), 4.862 (0.67), 4.874 (0.57), 7.746 (1.41), 7.760 (2.88), 7.772 (1.71), 8.341 (1.93), 8.355 (2.69), 8.368 (2.12), 8.745 (2.34), 8.766 (2.68).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 248 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтезы промежуточных соединений 2.

Промежуточное соединение 2-1.

1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамин



В автоклав загружали 3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрил (промежуточное со-

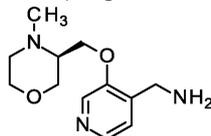
единение 1-1, 1.17 г, 5.34 ммоль), аммиак (19 мл, 7.0 М в метаноле, 850 ммоль) и никель Ренея (CAS 7440-02-0, 783 мг, 50% влажн.), и смесь перемешивали в атмосфере водорода под давлением 25 бар при КТ в течение 22 ч. Смесь фильтровали через набивку целита, элюировали метанолом и объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1.13 г, выход 94%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.73 - 3.91 (m, 3H), 3.59 - 3.73 (m, 4H), 3.46 - 3.52 (m, 2H), 3.39 - 3.45 (m, 2H), 2.06 (br., 2H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.54 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 225  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 2-2.

1-(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)метанамин

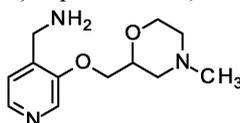


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-2, 355 мг, 1.52 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 350 мг (выход 89%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 8.24 - 8.31 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 4.18 - 4.27 (m, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.86 (dd, 1H), 3.63 - 3.75 (m, 3H), 3.42 - 3.55 (m, 1H), 3.36 - 3.41 (m, 1H), 2.67 (dq, 1H), 2.40 - 2.47 (m, 1H), 2.19 - 2.31 (m, 4H), 1.63 - 2.19 (m, 2H).

Промежуточное соединение 2-3.

1-(3-{{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метанамин



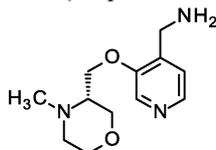
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-{{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-3, 836 мг, 3.58 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 860 мг (чистота 90%, выход 91%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.68 - 1.84 (br s, 2H), 1.85 - 1.94 (t, 1H), 1.94 - 2.05 (td, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.57 - 2.64 (d, 1H), 2.73 - 2.83 (d, 1H), 3.46 - 3.63 (t, 1H), 3.63 - 3.73 (s, 2H), 3.73 - 3.86 (m, 3H), 4.10 (br d, 2H), 7.34 - 7.44 (d, 1H), 8.10 - 8.20 (d, 1H), 8.21 - 8.30 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.56 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 238  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 2-4.

1-(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)метанамин

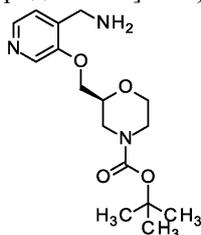


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-4, 823 мг, 3.53 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 798 мг (чистота 90%, выход 86%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.865 (0.49), 2.199 (0.64), 2.210 (1.08), 2.228 (0.99), 2.233 (0.96), 2.236 (0.96), 2.254 (0.85), 2.263 (0.81), 2.269 (0.55), 2.284 (16.00), 2.327 (0.53), 2.430 (0.78), 2.439 (0.81), 2.447 (0.65), 2.518 (2.11), 2.523 (1.42), 2.649 (0.75), 2.654 (1.38), 2.660 (0.91), 2.669 (0.65), 2.674 (0.60), 2.678 (0.83), 2.684 (1.22), 2.690 (0.66), 3.361 (1.52), 3.365 (1.53), 3.388 (1.10), 3.469 (0.59), 3.474 (0.65), 3.496 (1.15), 3.502 (1.16), 3.523 (0.75), 3.528 (0.68), 3.683 (2.49), 3.690 (2.42), 3.712 (0.79), 3.719 (1.11), 3.846 (1.01), 3.853 (1.04), 3.873 (0.94), 3.880 (0.91), 3.982 (0.79), 3.997 (0.86), 4.007 (1.03), 4.021 (0.96), 4.215 (1.01), 4.226 (1.09), 4.240 (0.86), 4.250 (0.84), 7.379 (0.99), 7.389 (1.01), 8.168 (1.06), 8.179 (1.11), 8.259 (1.53).

Промежуточное соединение 2-5.

трет-бутил (2S)-2-({[4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси} метил)морфолин-4-карбоксилат



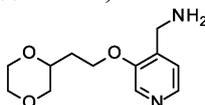
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с трет-бутил (2S)-2-{{[4-цианопиридин-3-ил]окси}метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 1-5, 5.75 г, 18.0 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 6.00 г (чистота 95%, выход 98%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.41 (s, 9H), 3.16 (s, 2H), 3.39 - 3.49 (m, 2H), 3.66 - 3.79 (m, 5H), 3.79 - 3.98 (m, 3H), 4.07 - 4.20 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.27 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.84 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 324  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 2-6.

1-{3-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил} метанамин

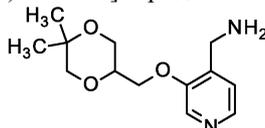


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-6, 2.89 г, 12.3 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 2.22 г (чистота 90%, выход 68%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.536 (0.40), 1.729 (1.99), 1.751 (3.41), 1.765 (5.01), 1.785 (6.00), 1.804 (5.59), 1.817 (5.34), 1.834 (4.06), 1.852 (2.92), 1.870 (2.15), 2.326 (1.02), 2.669 (1.04), 3.159 (0.53), 3.208 (5.54), 3.235 (8.67), 3.261 (7.11), 3.424 (3.46), 3.430 (3.63), 3.451 (7.09), 3.457 (7.51), 3.479 (5.43), 3.485 (5.78), 3.528 (4.90), 3.534 (5.03), 3.557 (6.69), 3.563 (7.65), 3.584 (3.06), 3.590 (4.57), 3.622 (8.16), 3.653 (8.66), 3.688 (14.98), 3.697 (16.00), 3.731 (13.03), 3.759 (6.36), 4.136 (7.05), 4.152 (13.01), 4.167 (8.38), 7.385 (5.36), 7.394 (5.58), 8.163 (5.21), 8.172 (5.56), 8.224 (7.44).

Промежуточное соединение 2-7.

1-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил} метанамин

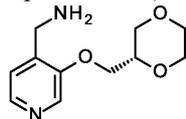


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-7, 1.30 г, 5.24 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 1.26 г (чистота 90%, выход 86%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.014 (0.96), 1.049 (16.00), 1.201 (0.72), 1.262 (13.58), 1.751 (0.48), 2.518 (2.17), 2.523 (1.47), 3.308 (2.76), 3.539 (2.43), 3.567 (1.99), 3.601 (1.13), 3.623 (1.75), 3.694 (1.97), 3.720 (2.07), 3.746 (2.38), 3.783 (0.46), 4.128 (3.01), 4.136 (2.80), 7.386 (0.85), 8.181 (0.83), 8.237 (0.96).

Промежуточное соединение 2-8.

1-(3-{[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)метанамин



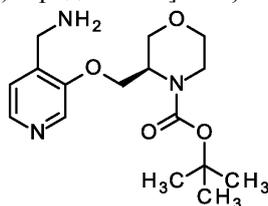
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-8, 1.24 г, 5.63 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 1.56 г (чистота 80%, выход 99%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.232 (0.52), 1.845 (1.06), 2.518 (2.37), 2.523 (1.54), 3.159 (14.24), 3.171 (14.33), 3.376 (0.69), 3.379 (0.65), 3.404 (2.41), 3.419 (0.41), 3.428 (3.79), 3.431 (3.86), 3.439 (0.59), 3.447 (0.69), 3.455 (2.71), 3.465 (1.97), 3.474 (0.57), 3.486 (2.71), 3.493 (2.97), 3.508 (1.01), 3.520 (2.61), 3.592 (0.45), 3.601 (1.92), 3.608 (2.10), 3.630 (2.77), 3.636 (3.65), 3.659 (5.73), 3.661 (5.45), 3.683

(16.00), 3.700 (1.95), 3.754 (3.49), 3.762 (2.18), 3.784 (2.51), 3.794 (0.57), 3.812 (0.61), 3.823 (2.48), 3.829 (3.16), 3.842 (0.81), 3.849 (2.07), 3.856 (6.45), 3.868 (1.93), 3.874 (1.37), 3.880 (1.69), 3.887 (1.30), 3.892 (1.13), 3.899 (0.89), 4.087 (11.44), 4.099 (10.46), 4.111 (2.62), 4.125 (1.15), 7.380 (4.02), 7.391 (4.11), 7.411 (0.67), 7.423 (0.67), 8.168 (6.28), 8.179 (6.26), 8.184 (1.58), 8.196 (1.02), 8.230 (10.21), 8.274 (1.76).

Промежуточное соединение 2-9.

трет-бутил (3R)-3-({[4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси} метил)морфолин-4-карбоксилат



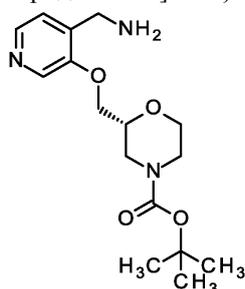
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с трет-бутил (3R)-3-{{[4-цианопиридин-3-ил]окси}метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 1-9, 4.00 г, 12.5 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 3.65 г (выход 86%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.038 (0.41), 1.055 (0.77), 1.073 (0.44), 1.363 (10.92), 1.754 (6.47), 2.200 (1.02), 2.325 (1.05), 2.330 (1.42), 2.334 (1.05), 2.521 (5.72), 2.526 (3.72), 2.667 (0.88), 2.672 (1.22), 2.676 (0.89), 3.057 (1.02), 3.068 (1.10), 3.087 (1.65), 3.090 (1.62), 3.097 (1.89), 3.101 (1.73), 3.120 (2.21), 3.130 (2.39), 3.168 (16.00), 3.210 (1.86), 3.235 (0.59), 3.240 (1.07), 3.258 (1.25), 3.265 (1.40), 3.286 (1.75), 3.294 (2.07), 3.316 (3.15), 3.365 (3.67), 3.372 (3.73), 3.395 (1.88), 3.402 (1.68), 3.462 (1.41), 3.470 (1.43), 3.503 (3.53), 3.534 (2.78), 3.682 (7.14), 3.764 (1.68), 3.774 (1.81), 3.792 (3.17), 3.802 (2.81), 3.820 (1.93), 3.855 (0.89), 3.859 (1.19), 3.865 (1.80), 3.869 (2.32), 3.873 (3.62), 3.882 (2.64), 3.886 (3.02), 3.889 (2.79), 3.893 (4.31), 3.899 (3.39), 3.902 (2.87), 3.927 (2.09), 4.111 (1.76), 4.227 (3.64), 4.303 (0.96), 4.315 (1.37), 4.329 (3.71), 4.331 (3.43), 4.338 (1.95), 4.345 (2.50), 7.401 (2.60), 8.192 (2.81), 8.337 (2.91).

ЖХ-МС (метод 1): R<sub>t</sub> = 0.49 мин; МС (ESI положит.): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2-10.

трет-бутил (2R)-2-({[4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси} метил)морфолин-4-карбоксилат



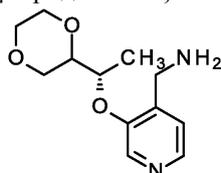
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с трет-бутил (2R)-2-{{[4-цианопиридин-3-ил]окси}метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 1-10, 6.92 г, 21.7 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 6.95 г (чистота 90%, выход 89%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.41 (s, 9H), 2.70 - 3.01 (m, 2H), 3.17 (d, 3H), 3.41 - 3.52 (m, 1H), 3.63 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.81 (m, 2H), 3.82 - 4.00 (m, 2H), 4.08 - 4.18 (m, 3H), 7.39 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.25 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 324 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2-11.

1-{3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}метанамин



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-11, 1.68 г, 7.17 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 1.49 г (чистота 90%, выход 78%) указанного в заголовке соединения.

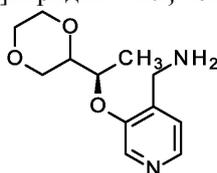
ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.2 мин; МС (ESI положит.): m/z = 239 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.990 (0.87), 1.006 (0.89), 1.058 (0.73), 1.073 (0.73), 1.165 (0.76), 1.216 (15.68), 1.232 (16.00), 1.256 (14.15), 1.272 (13.96), 1.755 (9.46), 1.917 (0.88), 3.240 (0.43), 3.265

(0.46), 3.276 (0.41), 3.293 (0.54), 3.302 (0.81), 3.325 (0.68), 3.338 (0.50), 3.350 (0.56), 3.371 (0.56), 3.378 (0.58), 3.400 (2.78), 3.412 (2.79), 3.426 (5.84), 3.438 (5.24), 3.453 (6.52), 3.459 (6.28), 3.466 (5.96), 3.479 (2.46), 3.486 (3.26), 3.493 (2.78), 3.521 (0.49), 3.529 (0.67), 3.535 (0.58), 3.564 (2.05), 3.572 (2.72), 3.580 (2.41), 3.600 (6.11), 3.609 (5.52), 3.617 (4.09), 3.634 (11.25), 3.637 (11.05), 3.756 (8.08), 3.785 (6.75), 3.889 (2.49), 3.894 (2.48), 3.917 (2.26), 3.922 (2.16), 4.540 (1.04), 4.555 (3.05), 4.569 (4.27), 4.580 (2.83), 4.584 (2.84), 7.369 (3.21), 7.379 (4.91), 8.135 (3.33), 8.146 (5.23), 8.157 (3.20), 8.261 (4.69), 8.275 (4.23).

Промежуточное соединение 2-12.

1-{3-[(1R)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}метанамин



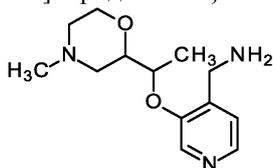
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-[(1R)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этокси]пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-12, 1.39 г, 5.93 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 1.36 г (чистота 95%, выход 91%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.216 (0.81), 1.232 (0.99), 1.255 (15.91), 1.271 (16.00), 1.753 (0.71), 3.290 (0.44), 3.399 (0.54), 3.412 (2.42), 3.424 (0.71), 3.437 (3.81), 3.440 (3.42), 3.453 (0.77), 3.459 (2.72), 3.465 (5.00), 3.485 (1.48), 3.494 (2.02), 3.573 (1.45), 3.580 (1.70), 3.598 (2.00), 3.603 (3.43), 3.609 (3.84), 3.616 (2.24), 3.622 (2.04), 3.628 (1.97), 3.634 (4.41), 3.638 (4.68), 3.645 (2.04), 3.662 (5.32), 3.672 (6.05), 3.713 (0.63), 3.757 (2.28), 3.764 (2.39), 3.787 (1.75), 3.790 (1.84), 3.887 (2.14), 3.894 (2.12), 3.916 (1.94), 3.922 (1.85), 4.535 (0.53), 4.550 (1.85), 4.564 (2.15), 4.566 (2.17), 4.579 (1.80), 4.595 (0.50), 7.381 (3.18), 7.393 (3.14), 8.144 (4.36), 8.156 (4.13), 8.257 (0.50), 8.272 (6.58).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.21 мин; МС (ESI положит.): m/z = 239 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2-71.

1-{3-[1-(4-метилморфолин-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}метанамин



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 2-1, с 3-([1-(4-метилморфолин-2-ил)этил]окси)пиридин-4-карбонитрилом (промежуточное соединение 1-71, 815 мг, 3.30 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 810 мг (чистота 99%, выход 97%) указанного в заголовке соединения.

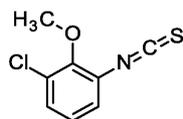
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.227 (3.82), 1.242 (3.97), 1.254 (4.80), 1.270 (4.60), 1.850 (1.08), 1.862 (1.12), 1.876 (1.43), 1.888 (1.42), 1.903 (0.90), 1.915 (1.07), 1.928 (0.67), 1.937 (0.65), 1.945 (0.81), 1.957 (1.14), 1.965 (0.95), 1.973 (0.53), 1.985 (0.64), 1.993 (0.48), 2.152 (0.51), 2.183 (16.00), 2.332 (0.45), 2.518 (2.14), 2.522 (1.29), 2.575 (1.38), 2.602 (1.24), 2.673 (0.44), 2.692 (0.68), 2.720 (0.63), 2.834 (0.79), 2.862 (0.75), 3.475 (0.48), 3.480 (0.56), 3.487 (0.60), 3.504 (1.27), 3.508 (1.56), 3.514 (1.44), 3.536 (1.04), 3.542 (1.01), 3.563 (0.49), 3.568 (0.50), 3.575 (0.48), 3.588 (0.47), 3.667 (1.61), 3.793 (1.27), 3.821 (1.05), 4.561 (0.97), 7.374 (1.24), 8.138 (1.27), 8.267 (1.31).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 252 [M+H]<sup>+</sup>.

Синтезы промежуточных соединений 3.

Промежуточное соединение 3-1.

1-хлор-3-изотиоцианато-2-метоксибензол

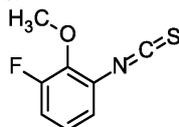


3-хлор-2-метоксианилин (CAS 51114-68-2, 8.4 мл, 63 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) и добавляли насыщ. раствор бикарбоната натрия (100 мл). К охлажденной льдом смеси медленно добавляли тиофосген (5.4 мл, 70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. При КТ ДХМ слой отделяли и промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия, фильтровали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12.97 г, выход 100%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 7.51 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.20 (t, 1H), 3.85 - 3.91 (m, 3H).

Промежуточное соединение 3-4.

1-фтор-3-изотиоцианато-2-метоксибензол

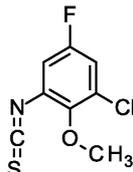


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 3-1, с 3-фтор-2-метоксианилином (CAS 437-83-2, 5.00 г, 35.4 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 6.24 г (выход 96%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 7.32 (m, 1H), 7.10 - 7.19 (m, 2H), 3.96 (d, 3H).

Промежуточное соединение 3-18.

1-хлор-5-фтор-3-изотиоцианато-2-метоксибензол

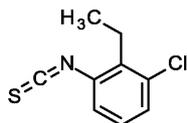


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 3-1, с 3-хлор-5-фтор-2-метоксианилином (1.00 г, 5.70 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 1.17 г (чистота 95%, выход 90%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 3.86 (s, 3H) 7.38 (dd, 1H) 7.58 (dd, 1H).

Промежуточное соединение 3-29.

1-хлор-2-этил-3-изотиоцианатобензол

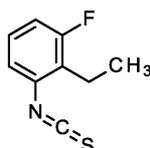


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 3-1, с 3-хлор-2-этиланилином (5.00 г, чистота 85%, 27.3 ммоль) в качестве исходного вещества, получали 6.29 г (чистота 85%, выход 99%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.009 (7.50), 1.027 (16.00), 1.046 (7.55), 1.090 (0.44), 1.109 (0.89), 1.128 (0.44), 2.590 (2.26), 2.608 (6.71), 2.627 (6.58), 2.646 (2.00), 5.199 (6.39), 6.533 (4.44), 6.539 (4.27), 6.553 (5.20), 6.559 (4.97), 6.821 (3.47), 6.841 (5.70), 6.861 (2.75), 7.056 (0.43), 7.060 (0.52).

Промежуточное соединение 3-65.

2-этил-1-фтор-3-изотиоцианатобензол



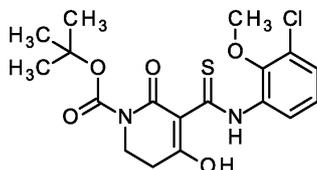
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 3-1, с 2-этил-3-фторанилином (2.50 г, 18.0 ммоль, CAS 1139437-61-8) в качестве исходного вещества, получали 3.0 г (чистота 90%, выход 83%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.108 (7.13), 1.127 (16.00), 1.146 (7.13), 2.462 (0.95), 2.483 (1.27), 2.517 (0.79), 2.522 (0.48), 2.637 (0.95), 2.641 (1.11), 2.655 (3.17), 2.659 (3.17), 2.674 (3.17), 2.678 (3.17), 2.693 (0.95), 2.697 (0.95), 3.461 (0.48), 3.477 (0.63), 3.484 (0.63), 3.506 (1.11), 3.528 (2.06), 3.537 (2.69), 3.625 (3.01), 3.648 (1.11), 3.663 (0.63), 3.669 (0.63), 7.185 (1.11), 7.189 (1.11), 7.205 (1.58), 7.209 (2.53), 7.212 (1.27), 7.229 (1.43), 7.233 (1.74), 7.243 (1.27), 7.246 (1.43), 7.263 (3.80), 7.266 (2.38), 7.282 (2.53), 7.296 (2.38), 7.301 (2.38), 7.317 (2.53), 7.322 (0.79), 7.337 (0.79).

Синтезы промежуточных соединений 4.

Промежуточное соединение 4-1.

трет-бутил 5-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



К охлажденному льдом раствору 1-хлор-3-изотиоцианато-2-метоксибензола (промежуточное со-

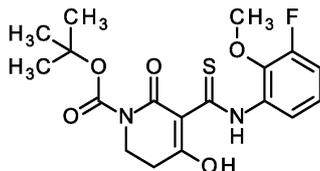
единение 3-1, 4.00 г, 20.0 ммоль) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилата (CAS 845267-78-9, 4.27 г, 20.0 ммоль) в ацетонитриле (92 мл) по каплям добавляли DBU (4.5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду со льдом (200 мл) и конц. HCl (2 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин. и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / EtOAc, градиент 0-50%) с получением 6.54 г указанного в заголовке соединения (выход 71%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 13.36 (br s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.76 - 3.82 (m, 5H), 2.88 (t, 2H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 1.49 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 413.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 4-4.

трет-бутил 5-[(3-фтор-2-метоксифенил)карбамотионил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат



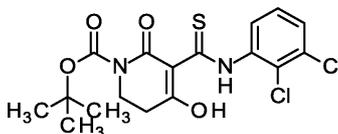
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 7.26 г, 34.1 ммоль) и 1-фтор-3-изотиоцианато-2-метоксибензолом (промежуточное соединение 3-4, 6.24 г, 34.1 ммоль) в качестве исходных веществ, 9.49 г (выход 67%) указанного в заголовке соединения получали после перемешивания продукта в MeOH, фильтрации и сушки осадка в вакууме.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 13.37 (br s, 1H), 7.58 (br d, 1H), 7.23 - 7.30 (m, 1H), 7.09 - 7.21 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.78 (t, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88 (brt, 2H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.66 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 397.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 4-7.

трет-бутил 5-[(2,3-дихлорфенил)карбамотионил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат



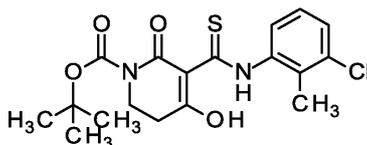
1,2-Дихлор-3-изотиоцианатобензол (CAS 6590-97-2, 5.00 г, 24.5 ммоль) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилат (CAS 845267-78-9, 5.22 г, 24.5 ммоль) растворяли в ацетонитриле (55 мл), осторожно добавляли DBU (5.5 мл, 37 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона, и смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли HCl (200 мл, 1 н. в воде) и перемешивали в течение 30 мин. при КТ. Полученное в результате твердое вещество отфильтровывали, осадок на фильтре промывали водой и сушили при 50°C в вакуумной печи в течение ночи с получением 9.40 г указанного в заголовке соединения (выход 92%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.467 (16.00), 1.484 (0.56), 1.622 (0.34), 1.644 (0.25), 1.661 (0.20), 1.674 (0.17), 1.898 (0.19), 1.913 (0.31), 1.927 (0.19), 2.075 (0.20), 2.327 (0.18), 2.518 (0.60), 2.523 (0.39), 2.621 (0.30), 2.647 (0.32), 2.665 (0.24), 2.669 (0.29), 2.673 (0.25), 3.249 (0.25), 3.459 (0.23), 3.473 (0.39), 3.487 (0.22), 3.538 (0.28), 3.561 (0.29), 3.727 (0.50), 7.357 (0.17), 7.377 (0.36), 7.383 (0.28), 7.397 (0.28), 7.544 (0.27), 7.547 (0.33), 7.560 (0.29), 7.564 (0.31), 7.568 (0.25), 7.580 (0.18).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.70 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 416  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 4-10.

трет-бутил 5-[(3-хлор-2-метилфенил)карбамотионил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат



В соответствии с методом, описанным для промежуточного соединения 4-1, с 1-хлор-3-изотиоцианато-2-метилбензолом (CAS 19241-35-1; 2.50 г, 13.6 ммоль) и трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 2.9 г, 13.6 ммоль) в качестве исходных веществ, 4.68 г (выход 78%) указанного в заголовке соединения получали после добавления HCl, фильтрации и сушки осадка в вакууме.

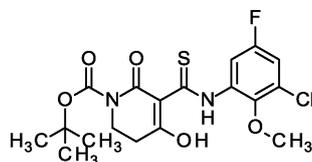
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 15.73 (s, 1H), 12.77 (br s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (t, 1H), 7.19

(d, 1H), 3.78 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.48 (s, 9H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 397.3$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 4-18.

трет-бутил 5-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



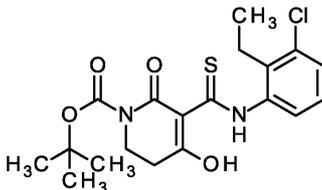
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 1.15 г, 5.38 ммоль) и 1-хлор-5-фтор-3-изотиоцианато-2-метоксибензолом (промежуточное соединение 3-18, 1.17 г, 5.38 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 1.42 г (чистота 75%, выход 46%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.154 (0.88), 1.172 (1.70), 1.189 (0.80), 1.484 (16.00), 1.987 (3.28), 2.518 (0.89), 2.522 (0.61), 2.883 (0.73), 2.899 (0.40), 3.359 (0.69), 3.644 (4.46), 3.760 (7.94), 3.774 (0.44), 3.782 (1.03), 3.798 (0.53), 4.017 (0.69), 4.035 (0.69), 6.400 (0.60), 6.405 (0.53), 6.427 (1.00), 7.498 (0.41).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.73$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 431$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 4-29.

трет-бутил 5-[(3-хлор-2-этилфенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

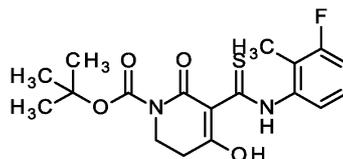


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 5.77 г, 27.0 ммоль) и 2-хлор-1-этил-3-изотиоцианатобензолом (промежуточное соединение 3-29, 6.29 г, чистота 85%, 27.0 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 6.35 г (чистота 85%, выход 49%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.063 (0.89), 1.082 (2.14), 1.100 (0.95), 1.362 (0.65), 1.478 (16.00), 1.486 (1.29), 2.518 (0.64), 2.523 (0.44), 2.631 (0.70), 2.650 (0.69), 2.850 (0.41), 2.866 (0.78), 2.883 (0.43), 3.775 (0.51), 3.791 (0.90), 3.807 (0.46), 7.212 (0.46), 7.214 (0.44), 7.232 (0.62), 7.234 (0.61), 7.293 (0.62), 7.313 (1.08), 7.332 (0.53), 7.440 (0.61), 7.443 (0.62), 7.460 (0.49), 7.463 (0.45).

Промежуточное соединение 4-38.

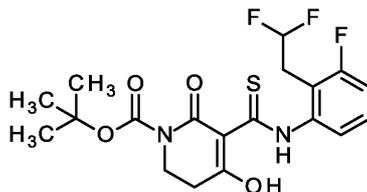
трет-бутил 5-[(3-фтор-2-метилфенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 8.19 г, 38.4 ммоль) и 1-фтор-3-изотиоцианато-2-метилбензолом (CAS 363179-58-2, 6.42 г, 38.4 ммоль) в качестве исходных веществ, 11.1 г (чистота 95%, выход 72%) указанного в заголовке соединения получали после перемешивания продукта в MeOH, фильтрации и сушки осадка в вакууме.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.479 (16.00), 2.084 (2.80), 2.088 (2.74), 2.834 (0.58), 2.850 (1.12), 2.866 (0.61), 3.768 (0.64), 3.784 (1.16), 3.800 (0.59), 7.073 (0.61), 7.093 (0.71), 7.186 (0.59), 7.299 (0.45), 7.316 (0.42).

Промежуточное соединение 4-40.  
трет-бутил 5-{[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]карбамотиоил}-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

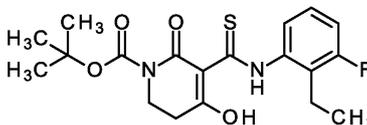


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 7.85 г, 36.8 ммоль) и 2-(2,2-дифторэтил)-1-фтор-3-изотиоцианатобензолом (CAS 2311902-79-9, 8.00 г, 36.8 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 12.1 г (чистота 95%, выход 72%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.471 (16.00), 2.518 (0.65), 2.523 (0.43), 2.788 (0.47), 2.804 (0.87), 2.820 (0.50), 3.166 (3.72), 3.754 (0.60), 3.770 (1.08), 3.786 (0.57), 7.149 (0.62), 7.169 (0.70), 7.271 (0.58), 7.446 (0.46), 7.462 (0.43).

Промежуточное соединение 4-65.

трет-бутил 5-[(2-этил-3-фторфенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат



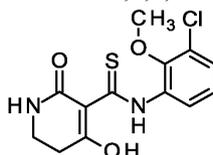
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 4-1, с трет-бутил 2,4-диоксопиперидин-1-карбоксилатом (CAS 845267-78-9, 7.85 г, 36.8 ммоль) и 2-этил-1-фтор-3-изотиоцианатобензолом (промежуточное соединение 3-65, 3.00 г, 16.6 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 5.46 г (чистота 95%, выход 79%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.066 (1.02), 1.085 (2.41), 1.104 (1.06), 1.477 (16.00), 1.486 (1.04), 2.074 (0.65), 2.518 (1.12), 2.522 (0.92), 2.538 (0.61), 2.858 (0.69), 3.771 (0.55), 3.787 (0.98), 3.803 (0.50), 7.092 (0.50), 7.112 (0.55), 7.186 (0.45), 7.311 (0.44), 7.327 (0.41). ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.72 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 395  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтезы промежуточных соединений 5.

Промежуточное соединение 5-1.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



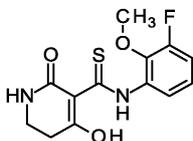
К раствору трет-бутил 5-[(3-хлор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (промежуточное соединение 4-1, 6.54 г, 15.8 ммоль) в дихлорметане (94 мл) добавляли ТФУ (12 мл, 160 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщ. раствором бикарбоната натрия и соляным раствором. Органический слой фильтровали через гидрофобный фильтр и фильтрат сушили досуха. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, гексан / EtOAc, градиент 20-100%) с получением 4.06 г указанного в заголовке соединения (выход 78%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 16.45 (d, 1H), 14.69 (s, 1H), 14.33 (s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.76 - 7.87 (m, 1H), 7.37 - 7.45 (m, 1H), 7.15 - 7.23 (m, 1H), 3.73 - 3.76 (m, 3H), 3.43 (td, 1H), 3.27 - 3.32 (m, 1H), 2.79 (t, 1H), 2.59-2.69 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 1):  $R_t$  = 1.19 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 313  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 5-4.

N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(3-фтор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом

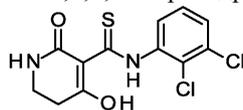
(промежуточное соединение 4-4, 9.49 г, 23.9 ммоль) в качестве исходного вещества, 6.98 г (выход 89%) указанного в заголовке соединения получали спустя 15 мин перемешивания и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 16.48 (d, 1H), 14.63 (s, 0.5H), 14.28 (s, 0.5H), 9.34 (br s, 0.5H), 8.16 (br s, 0.5H), 7.65 (t, 1H), 6.97 - 7.37 (m, 2H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 3.35 - 3.46 (m, 1H), 3.26 - 3.32 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.63 (t, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.46 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 297.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 5-7.

N-(2,3-дихлорфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



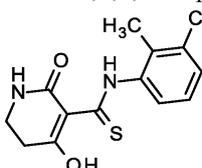
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(2,3-дихлорфенил)карботиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-7, 9.40 г, 22.5 ммоль) в качестве исходного вещества, 5.71 г (выход 62%) указанного в заголовке соединения получали после перемешивания в течение ночи.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.018 (1.18), 1.050 (1.33), 1.072 (0.81), 1.102 (0.59), 1.132 (0.81), 1.154 (1.84), 1.172 (3.17), 1.189 (1.84), 1.199 (0.88), 1.231 (1.92), 1.259 (1.40), 1.486 (0.66), 1.593 (1.33), 1.626 (1.18), 1.695 (1.25), 1.727 (1.18), 1.907 (2.14), 1.987 (5.97), 2.322 (3.17), 2.326 (4.28), 2.331 (3.17), 2.518 (15.85), 2.522 (9.44), 2.638 (11.06), 2.664 (7.82), 2.669 (7.52), 2.673 (5.53), 2.798 (8.11), 3.436 (9.81), 4.017 (1.18), 4.035 (1.11), 5.560 (1.33), 5.579 (1.25), 7.392 (4.42), 7.410 (10.03), 7.430 (9.22), 7.565 (12.24), 7.585 (16.00), 7.605 (9.51), 8.134 (0.74), 8.197 (4.35), 9.418 (3.91), 14.273 (6.93), 14.665 (6.64), 16.114 (1.03), 16.295 (9.95), 16.352 (5.82), 16.503 (1.11).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.55 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 316  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Промежуточное соединение 5-10.

N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



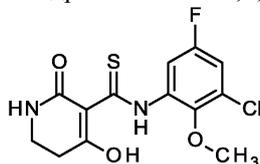
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(3-хлор-2-метилфенил)карботиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-10, 4.67 г, 11.8 ммоль) в качестве исходного вещества, 3.54 г (выход 91%) указанного в заголовке соединения получали спустя 3 часа и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 16.42 (d, 1H), 14.01 - 14.37 (m, 1H), 8.14 - 9.40 (m, 1H), 7.43 (br t, 1H), 7.16 - 7.32 (m, 2H), 3.42 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.34 (m, 1H), 2.78 (t, 1H), 2.60 - 2.68 (m, 1H), 2.12 - 2.21 (m, 3H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.60 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 297.4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 5-18.

N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)карботиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-18, 1.42 г, 3.30 ммоль) в качестве исходного вещества, получили 690 мг (чистота 95%, выход 60%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.61 - 2.70 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 3.25 - 3.32 (m, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 7.39 - 7.62 (m, 1H), 7.83 - 8.02 (m, 1H), 8.20 - 8.33 (s, 0.5H), 9.33 - 9.57 (s, 0.5H), 14.53 (s, 0.5H), 14.93 (s, 0.5H), 16.29 (s, 0.5H), 16.36 (s, 0.5H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.57 мин; МС (ESI отрицат.):  $m/z$  = 329  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Промежуточное соединение 5-29.

N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



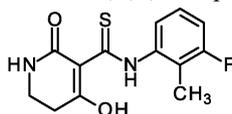
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(3-хлор-2-этилфенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-29, 2.35 г, чистота 75%, 4.29 ммоль) в качестве исходного вещества, получили 1.22 г (чистота 95%, выход 87%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.048 (7.06), 1.067 (16.00), 1.086 (7.43), 1.107 (1.58), 1.124 (1.32), 1.143 (0.50), 1.154 (1.34), 1.172 (2.43), 1.190 (1.24), 1.232 (0.50), 1.988 (4.56), 2.318 (0.47), 2.323 (1.05), 2.327 (1.56), 2.332 (1.11), 2.336 (0.47), 2.518 (5.61), 2.523 (4.03), 2.581 (2.03), 2.600 (6.41), 2.619 (6.62), 2.642 (4.59), 2.661 (2.69), 2.669 (1.90), 2.673 (1.27), 2.678 (0.58), 2.771 (2.35), 2.789 (4.82), 2.807 (2.58), 3.287 (1.61), 3.294 (1.79), 3.305 (3.11), 3.312 (3.14), 3.323 (2.06), 3.330 (2.35), 3.415 (1.53), 3.422 (1.66), 3.433 (2.56), 3.441 (2.45), 3.452 (1.40), 3.459 (1.24), 4.017 (1.03), 4.035 (1.00), 7.166 (0.95), 7.176 (0.58), 7.179 (0.58), 7.248 (0.71), 7.259 (6.30), 7.268 (3.58), 7.275 (4.43), 7.287 (7.20), 7.294 (3.90), 7.303 (3.56), 7.324 (0.87), 7.392 (1.85), 7.400 (1.37), 7.407 (1.85), 7.415 (1.74), 7.419 (2.40), 7.426 (1.77), 7.436 (1.77), 7.443 (1.45), 8.174 (1.77), 9.335 (1.42), 14.111 (2.98), 14.452 (2.74), 16.428 (7.88), 16.441 (7.38).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 1.28 мин; МС (ESI положит.): m/z = 311 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5-38.

N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



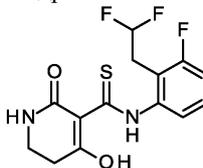
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(3-фтор-2-метилфенил)карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-38, 11.1 г, 29.1 ммоль) в качестве исходного вещества, 7.25 г (выход 84%) указанного в заголовке соединения получали спустя 15 мин перемешивания и использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.172 (0.55), 1.987 (1.05), 2.063 (16.00), 2.518 (1.49), 2.523 (1.01), 2.612 (1.94), 2.631 (3.67), 2.649 (2.11), 2.761 (1.99), 2.779 (4.22), 2.798 (2.26), 3.280 (1.36), 3.287 (1.47), 3.298 (2.58), 3.305 (2.57), 3.315 (1.39), 3.322 (1.33), 3.410 (1.40), 3.417 (1.48), 3.428 (2.27), 3.435 (2.22), 3.446 (1.27), 3.454 (1.15), 7.112 (1.56), 7.119 (0.96), 7.132 (2.25), 7.141 (3.30), 7.161 (2.66), 7.168 (2.15), 7.192 (1.12), 7.243 (0.73), 7.262 (1.15), 7.272 (0.99), 7.279 (1.25), 7.292 (1.27), 7.308 (1.21), 7.328 (0.45), 8.150 (1.43), 9.317 (1.16), 14.003 (2.32), 14.321 (2.05), 16.439 (5.35), 16.468 (4.62).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.47 мин; МС (ESI положит.): m/z = 281 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5-40.

N-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



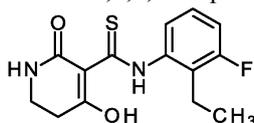
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]карбамотиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-40, 12.1 г, 28.0 ммоль) в качестве исходного вещества, получили 8.81 г (чистота 95%, выход 90%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.145 (0.50), 1.154 (1.98), 1.172 (3.87), 1.190 (1.88), 1.441 (0.60), 1.987 (7.01), 2.323 (1.39), 2.327 (1.98), 2.332 (1.39), 2.518 (8.20), 2.523 (5.52), 2.617 (6.21), 2.635 (11.74), 2.653 (7.04), 2.665 (3.21), 2.669 (3.14), 2.673 (2.21), 2.769 (5.92), 2.786 (10.81), 2.803 (6.18), 3.059 (7.57), 3.067 (7.93), 3.104 (15.40), 3.111 (15.40), 3.148 (7.93), 3.307 (9.36), 3.434 (8.96), 4.000 (0.56), 4.017 (1.65), 4.035 (1.65), 4.053 (0.53), 6.057 (3.27), 6.067 (6.55), 6.077 (2.98), 6.198 (6.18), 6.208 (13.09), 6.217 (6.12), 6.339 (2.81), 6.348 (6.12), 6.358 (3.01), 7.165 (5.62), 7.185 (7.24), 7.207 (6.64), 7.227 (8.53), 7.242 (9.39), 7.265 (9.26), 7.288 (3.31), 7.393 (2.38), 7.413 (5.55), 7.430 (6.51), 7.459 (4.53), 7.479 (1.45), 8.152 (5.29), 9.352 (4.96), 14.013 (9.02), 14.389 (7.90), 16.346 (15.47), 16.353 (16.00).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.48 мин; МС (ESI положит.): m/z = 331.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 5-65.

N-(2-этил-3-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 5-1, с трет-бутил 5-[(2-этил-3-фторфенил)карботиоил]-4-гидрокси-6-оксо-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилатом (промежуточное соединение 4-65, 5.46 г, чистота 71%, 9.83 ммоль) в качестве исходного вещества, получили 4.0 г (чистота 70%, выход 97%) указанного в заголовке соединения.

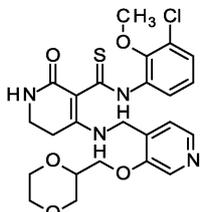
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) дельта [м.д.]: 1.052 (6.61), 1.071 (16.00), 1.089 (6.75), 1.116 (0.56), 1.224 (4.60), 1.734 (1.58), 2.326 (0.43), 2.472 (1.56), 2.518 (2.10), 2.523 (1.69), 2.647 (0.85), 2.659 (0.85), 2.664 (0.98), 2.668 (1.03), 2.673 (0.80), 2.782 (0.89), 3.423 (0.82), 4.037 (0.62), 7.160 (2.35), 7.288 (0.98), 8.170 (0.48), 14.073 (0.46), 14.414 (0.52).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 1.18$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 295$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтезы промежуточных соединений 6.

Промежуточное соединение 6-1.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



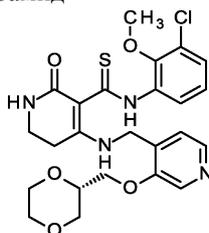
Смесь N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 5-1, 498 мг, 1.59 ммоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамина (промежуточное соединение 2-1, 0.5 г, 2.23 ммоль) перемешивали в течение 4 ч при 120°C. Реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-30%) с получением 325 мг указанного в заголовке соединения (выход 39%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.79 (s, 1H), 13.69 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.74 - 3.79 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.59 - 3.70 (m, 2H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 3.11 - 3.20 (m, 2H), 2.78 (t, 2H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.07$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 519.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-2.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



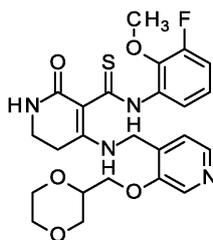
Смесь N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 5-1, 866 мг, 2.77 ммоль) и 1-(3-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метанамина (промежуточное соединение 2-8, 776 мг, чистота 80%, 2.77 ммоль) в ACN (22 мл) обрабатывали N,O-бис(триметилсилил)ацетамидом (2.05 мл, 8.6 ммоль, CAS 10416-59-8) и перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%) с получением 1.23 г (чистота 95%, выход 81%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.78 (t, 2H), 3.16 (td, 2H), 3.40 - 3.54 (m, 3H), 3.59 - 3.69 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.73 - 3.79 (m, 1H), 3.83 - 3.95 (m, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 7.11 (t, 1H), 7.27 - 7.33 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.81 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 13.69 (s, 1H), 14.79 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 519$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-4.

4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



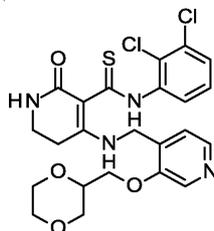
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 179 мг, 604 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-1, 190 мг, 845 мкмоль) в качестве исходных веществ, 120 мг (выход 34%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 2 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.74 (s, 1H), 13.70 (br t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.64 - 7.73 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.02 - 7.14 (m, 2H), 4.67 (d, 2H), 4.13 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.95 (m, 2H), 3.59 - 3.77 (m, 4H), 3.40 - 3.53 (m, 2H), 3.13 - 3.22 (m, 2H), 2.68 - 2.80 (m, 2H), 1.59 (br s, 1H), 0.93 - 1.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.01 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-7.

N-(2,3-дихлорфенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



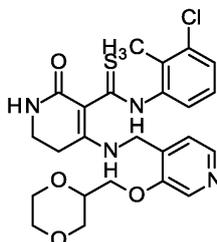
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(2,3-дихлорфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-7, 160 мг, 504 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-1, 158 мг, 706 мкмоль) в качестве исходных веществ, 110 мг (выход 35%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 2 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.90 (s, 1H), 13.66 (t, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 3H), 4.68 (d, 3H), 4.14 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.90 (m, 1H), 3.72 - 3.76 (m, 1H), 3.64 - 3.67 (m, 1H), 3.58 - 3.63 (m, 1H), 3.35 - 3.53 (m, 3H), 2.79 (t, 2H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.08 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 523  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-10.

N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



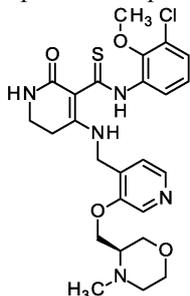
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-10, 189 мг, 637 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-1, 200 мг, 892 мкмоль) в качестве исходных веществ, 180 мг (выход 56%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 2 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.54 (s, 1H), 13.64 (br t, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 2H), 7.13 - 7.26 (m, 2H), 4.65 (d, 2H), 4.14 - 4.20 (m, 2H), 3.74 - 3.88 (m, 3H), 3.63 - 3.71 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 3.14 - 3.31 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.16 (s, 3H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.09 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 501  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-11.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}}метокси)}пиридин-4-ил}метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



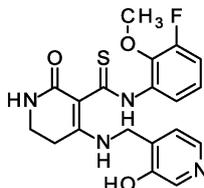
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 142 мг, 407 мкмоль) и 1-(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}}метокси)пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-2, 116 мг, 489 мкмоль) в качестве исходных веществ, 85.6 мг (выход 36%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.79 (s, 1H), 13.67 (br t, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.28 - 7.33 (m, 2H), 7.11 (t, 1H), 4.67 (br d, 2H), 4.31 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 4H), 3.50 (td, 1H), 3.34 - 3.40 (m, 1H), 3.13 - 3.21 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.63 - 2.70 (m, 1H), 2.19 - 2.33 (m, 4H), 1.46 - 1.76 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.08 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 532.5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-12.

N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-(((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)амино)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид

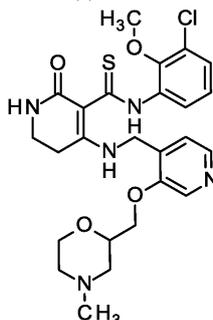


Смесь 4-(аминометил)пиридин-3-ола (CAS 20485-35-2, 75 г, 0.604 моль) и N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 5-4, 150 г, 0.506 моль) в DMA (1.2 л) перемешивали при 120°C в течение 2.5 ч под азотом. Смесь концентрировали в вакууме с удалением большей части растворителя. Темно-коричневый раствор медленно добавляли к EtOAc (8 л) при перемешивании. Полученную в результате смесь промывали водой (2.5 л) и соляным раствором (2.5 л  $\times$  2). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc (300 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (87 г, выход 47%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 14.73 (s, 1H), 13.69 (t, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.67-7.66 (m, 2H), 7.10 (br.s, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 4.61 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (t, 2H), 2.77 (t, 2H).

Промежуточное соединение 6-15.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-{{(4-метилморфолин-2-ил}}метокси)пиридин-4-ил}метил}амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 100 мг, 320 мкмоль) и 1-(3-{{(4-метилморфолин-2-ил}}метокси)пиридин-4-ил}метанаминном

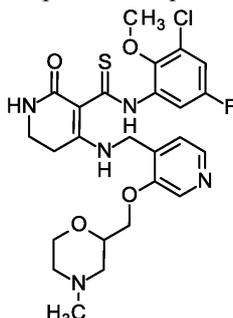
(промежуточное соединение 2-3, 114 мг, 480 мкмоль) в качестве исходных веществ, 74.3 мг (чистота 80%, выход 35%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 4 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.880 (0.45), 2.176 (4.07), 2.186 (0.73), 2.191 (0.45), 2.518 (1.66), 2.523 (1.13), 2.787 (0.65), 2.799 (0.61), 3.162 (0.56), 3.169 (0.54), 3.533 (0.46), 3.539 (0.45), 3.711 (9.24), 3.819 (0.47), 3.823 (0.40), 4.149 (0.65), 4.161 (1.12), 4.176 (0.61), 4.655 (0.80), 4.670 (0.82), 5.759 (16.00), 7.086 (0.63), 7.107 (1.27), 7.127 (0.73), 7.283 (0.77), 7.287 (0.81), 7.302 (0.77), 7.306 (1.39), 7.318 (0.80), 7.723 (0.53), 7.803 (0.59), 7.806 (0.60), 7.823 (0.57), 7.827 (0.53), 8.234 (1.27), 8.246 (1.26), 8.392 (1.87), 14.791 (1.01).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-18.

N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метиламино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



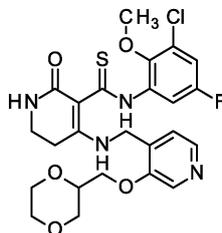
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-18, 100 мг, 302 мкмоль) и 1-(3-[[4-метилморфолин-2-ил]метокси]пиридин-4-ил)метанамин (промежуточное соединение 2-3, 108 мг, 453 мкмоль) в качестве исходных веществ, 166 мг (чистота 70%, выход 70%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.] = 1.881 (0.59), 1.908 (0.51), 1.984 (0.51), 1.991 (0.55), 2.174 (5.75), 2.185 (0.88), 2.191 (2.53), 2.518 (2.46), 2.523 (1.65), 2.581 (0.55), 2.609 (0.49), 2.785 (0.52), 2.798 (0.96), 2.815 (0.60), 3.096 (0.44), 3.161 (0.55), 3.168 (0.51), 3.387 (0.97), 3.535 (0.57), 3.542 (0.68), 3.700 (7.75), 3.786 (0.69), 3.791 (0.73), 3.795 (0.71), 3.810 (0.63), 3.815 (0.70), 3.823 (0.75), 4.115 (0.52), 4.119 (0.55), 4.128 (0.53), 4.154 (0.77), 4.166 (0.94), 4.181 (0.60), 4.672 (0.76), 4.687 (0.77), 5.759 (16.00), 7.267 (0.58), 7.275 (0.65), 7.287 (0.58), 7.295 (0.63), 7.313 (0.77), 7.325 (0.74), 7.792 (0.49), 8.046 (0.50), 8.053 (0.50), 8.073 (0.47), 8.080 (0.47), 8.238 (1.20), 8.250 (1.12), 8.267 (0.55), 8.279 (0.66), 8.399 (1.72), 15.080 (0.94).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.11 мин; МС (ESI положит.): m/z = 550 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-19.

N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метиламино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-18, 100 мг, 302 мкмоль) и 1-(3-[[1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил)метанамин (промежуточное соединение 2-1, 94.9 мг, 423 мкмоль) в качестве исходных веществ, 160 мг (чистота 90%, выход 89%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-30%).

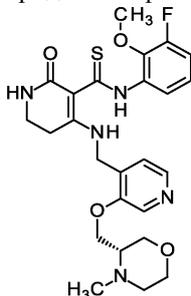
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.821 (0.41), 0.904 (0.45), 1.035 (8.84), 1.052 (16.00), 1.070 (9.56), 1.154 (1.90), 1.172 (3.66), 1.189 (1.72), 1.987 (6.85), 2.518 (1.36), 2.522 (0.92), 2.790 (0.61), 3.157 (0.42), 3.404 (1.39), 3.417 (1.49), 3.421 (4.01), 3.434 (4.35), 3.439 (4.40), 3.452 (4.43), 3.457 (1.21), 3.461 (0.53), 3.469 (1.28), 3.501 (0.40), 3.652 (0.66), 3.655 (0.65), 3.702 (7.42), 3.750 (0.43), 3.785 (0.67), 3.788 (0.43), 3.890 (0.58), 3.999 (0.46), 4.017 (1.36), 4.035 (1.39), 4.053 (0.47), 4.156 (0.56), 4.165 (0.77), 4.179 (0.54), 4.343 (2.52), 4.356 (4.91), 4.368 (2.35), 4.683 (0.68), 4.697 (0.68), 7.272 (0.48), 7.280 (0.60), 7.293

(0.51), 7.300 (0.64), 7.305 (0.63), 7.317 (0.62), 7.800 (0.42), 8.032 (0.40), 8.040 (0.42), 8.059 (0.41), 8.066 (0.40), 8.242 (0.98), 8.254 (0.94), 8.394 (1.43), 15.078 (0.82).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.14$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 537$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-20.

N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



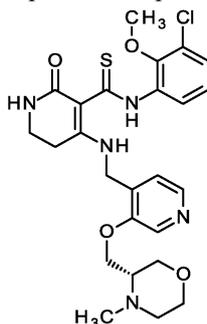
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 200 мг, 675 мкмоль) и 1-(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)метанаминном (промежуточное соединение 2-4, 208 мг, 877 мкмоль) в качестве исходных веществ, 105 мг (чистота 99%, выход 30%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.195 (0.50), 2.203 (0.62), 2.221 (0.73), 2.224 (0.80), 2.229 (0.79), 2.232 (0.77), 2.250 (0.69), 2.258 (0.63), 2.287 (16.00), 2.322 (0.48), 2.326 (0.65), 2.331 (0.46), 2.518 (2.86), 2.522 (1.80), 2.645 (0.60), 2.651 (1.24), 2.658 (0.75), 2.664 (0.58), 2.668 (0.75), 2.673 (0.96), 2.680 (1.16), 2.687 (0.56), 2.760 (1.14), 2.776 (2.31), 2.793 (1.34), 3.134 (0.86), 3.142 (0.98), 3.152 (1.59), 3.158 (1.51), 3.167 (0.87), 3.175 (0.73), 3.347 (1.31), 3.371 (1.26), 3.375 (1.37), 3.398 (1.19), 3.473 (0.50), 3.480 (0.60), 3.501 (0.98), 3.507 (0.98), 3.527 (0.72), 3.533 (0.60), 3.677 (0.56), 3.683 (1.07), 3.690 (0.58), 3.704 (0.46), 3.711 (0.82), 3.718 (0.41), 3.780 (13.85), 3.783 (13.72), 3.884 (0.99), 3.892 (0.99), 3.912 (0.89), 3.920 (0.88), 4.029 (0.98), 4.044 (1.01), 4.054 (1.17), 4.070 (1.12), 4.291 (1.18), 4.302 (1.21), 4.317 (1.03), 4.327 (0.97), 4.658 (1.87), 4.674 (1.89), 7.044 (0.58), 7.049 (1.31), 7.065 (1.59), 7.069 (2.63), 7.075 (1.64), 7.085 (1.41), 7.090 (0.58), 7.096 (1.44), 7.101 (1.44), 7.117 (0.56), 7.122 (0.41), 7.296 (2.20), 7.308 (2.24), 7.653 (1.44), 7.658 (0.89), 7.670 (1.15), 7.676 (0.86), 7.704 (1.58), 8.236 (3.27), 8.247 (3.17), 8.411 (4.92), 13.661 (0.56), 13.676 (1.10), 13.690 (0.53), 14.736 (2.92).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.62$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 516$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-21.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 200 мг, 639 мкмоль) и 1-(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)метанаминном (промежуточное соединение 2-4, 197 мг, 831 мкмоль) в качестве исходных веществ, 102 мг (чистота 99%, выход 30%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч при 120°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

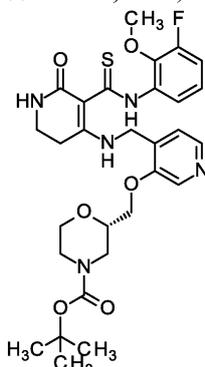
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.288 (3.78), 2.327 (0.47), 2.518 (1.87), 2.523 (1.27), 2.651 (0.43), 2.665 (0.45), 2.669 (0.59), 2.673 (0.55), 2.679 (0.47), 2.769 (0.69), 2.786 (1.40), 2.803 (0.81), 3.141 (0.53), 3.148 (0.61), 3.157 (0.97), 3.164 (0.93), 3.174 (0.53), 3.181 (0.44), 3.346 (0.55), 3.372 (0.52), 3.506 (0.45), 3.684 (0.50), 3.712 (16.00), 3.883 (0.44), 3.891 (0.53), 3.912 (0.42), 4.293 (0.54), 4.304 (0.56), 4.319 (0.47), 4.329 (0.44), 4.663 (1.08), 4.679 (1.10), 7.088 (1.04), 7.108 (2.24), 7.128 (1.28), 7.285 (1.42), 7.289 (1.49), 7.301 (1.47), 7.305 (1.46), 7.309 (1.44), 7.312 (1.47), 7.726 (0.92), 7.794 (1.07), 7.797 (1.08), 7.814

(1.02), 7.818 (0.96), 8.238 (1.81), 8.250 (1.65), 8.413 (3.11), 13.667 (0.68), 14.787 (1.82).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.68$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 532$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-22.

трет-бутил (2S)-2-[(4-[(5-(3-фтор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)аминометил]пиридин-3-ил]оксиметил]морфолин-4-карбоксилат



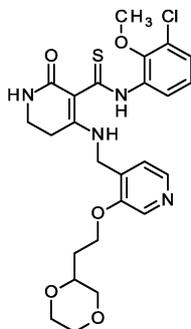
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 1.00 г, 3.37 ммоль) и трет-бутил (2S)-2-[(4-(аминометил)пиридин-3-ил]оксиметил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-5, 1.53 г, 4.72 ммоль) в качестве исходных веществ, 1.43 г (чистота 70%, выход 49%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 6 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.035 (6.69), 1.052 (16.00), 1.070 (7.70), 1.394 (4.63), 1.401 (2.39), 1.405 (3.46), 2.331 (0.41), 2.518 (1.92), 2.523 (1.41), 2.673 (0.42), 3.404 (1.10), 3.417 (1.21), 3.422 (3.66), 3.435 (3.78), 3.440 (3.26), 3.452 (3.33), 3.457 (1.19), 3.469 (1.18), 3.780 (2.11), 3.782 (2.08), 3.797 (0.42), 3.857 (0.84), 3.860 (0.83), 4.219 (0.41), 4.231 (0.42), 4.344 (2.52), 4.356 (4.87), 4.369 (2.35), 8.241 (0.54), 8.253 (0.53), 8.402 (0.81), 14.735 (0.40).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.19$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 602$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-24.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 200 мг, 639 мкмоль) и 1-(3-[2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси]пиридин-4-ил)метанаминном (промежуточное соединение 2-6, 198 мг, 831 мкмоль) в качестве исходных веществ, 110 мг (чистота 96%, выход 31%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч при 130°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

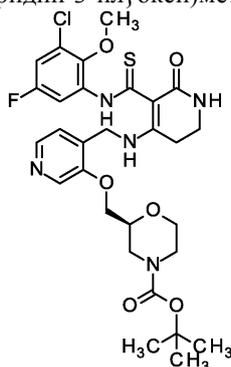
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.792 (0.45), 1.812 (0.43), 1.838 (0.40), 1.850 (0.42), 2.518 (1.13), 2.523 (0.78), 2.763 (0.87), 2.771 (0.86), 2.780 (0.52), 2.786 (0.47), 3.140 (0.51), 3.148 (0.57), 3.156 (0.97), 3.164 (0.96), 3.173 (0.50), 3.181 (0.43), 3.197 (0.60), 3.224 (0.94), 3.227 (0.95), 3.253 (0.64), 3.445 (0.75), 3.452 (0.83), 3.471 (0.48), 3.480 (0.60), 3.545 (0.45), 3.551 (0.53), 3.573 (0.70), 3.580 (0.81), 3.605 (0.86), 3.611 (1.14), 3.617 (0.53), 3.638 (0.55), 3.644 (0.47), 3.689 (0.92), 3.697 (1.10), 3.712 (16.00), 3.718 (2.12), 3.744 (0.88), 3.749 (0.65), 4.203 (0.84), 4.219 (1.35), 4.232 (0.58), 4.238 (0.56), 4.656 (1.44), 4.670 (1.43), 7.089 (1.01), 7.110 (2.16), 7.130 (1.25), 7.286 (1.37), 7.289 (1.46), 7.306 (2.13), 7.310 (1.42), 7.317 (1.10), 7.726 (0.93), 7.802 (1.03), 7.806 (1.05), 7.823 (0.99), 7.826 (0.93), 8.225 (1.23), 8.237 (1.18), 8.373 (1.98), 13.695 (0.65), 14.792 (1.75).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.90$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 533$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-27.

трет-бутил (2S)-2-[(4-[(5-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-

тетрагидропиридин-4-ил}аминометил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилат



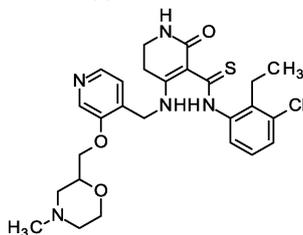
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-18, 225 мг, 680 мкмоль) и трет-бутил (2S)-2-({[4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-5, 308 мг, 952 мкмоль) в качестве исходных веществ, 150 мг (чистота 80%, выход 28%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 6 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.035 (2.70), 1.052 (5.86), 1.070 (3.02), 1.232 (0.46), 1.389 (16.00), 1.405 (6.16), 1.419 (1.21), 2.331 (0.75), 2.430 (0.47), 2.447 (0.51), 2.518 (3.46), 2.523 (2.53), 2.673 (0.75), 2.772 (0.61), 2.789 (1.14), 2.805 (0.74), 3.137 (0.46), 3.145 (0.53), 3.154 (0.79), 3.161 (0.75), 3.405 (0.58), 3.417 (0.72), 3.422 (1.54), 3.435 (1.70), 3.440 (1.70), 3.445 (0.63), 3.452 (1.56), 3.457 (0.61), 3.469 (0.63), 3.655 (0.79), 3.699 (12.68), 3.719 (0.53), 3.732 (0.75), 3.738 (0.84), 3.757 (0.49), 3.764 (0.44), 3.787 (2.07), 3.821 (0.49), 3.842 (0.93), 3.870 (0.40), 4.225 (1.58), 4.237 (1.60), 4.344 (0.84), 4.357 (1.63), 4.370 (0.82), 4.681 (1.14), 4.696 (1.11), 5.759 (0.75), 7.267 (0.93), 7.275 (1.12), 7.287 (0.96), 7.295 (1.05), 7.311 (0.79), 7.323 (0.79), 7.799 (0.77), 8.031 (0.67), 8.038 (0.68), 8.057 (0.67), 8.065 (0.63), 8.245 (1.81), 8.257 (1.63), 8.290 (0.54), 8.410 (2.60), 13.671 (0.58), 15.074 (1.58).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.30 мин; МС (ESI положит.): m/z = 636 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-29.

N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-[(3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



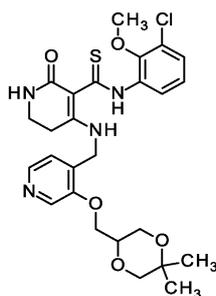
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-29, 300 мг, 965 мкмоль) и 1-(3-({[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метанамин)ом (промежуточное соединение 2-3, 321 мг, 1.35 ммоль) в качестве исходных веществ, 300 мг (чистота 80%, выход 47%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 6 ч и очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.798 (0.84), 0.814 (0.93), 0.821 (0.93), 0.840 (0.43), 0.886 (0.53), 0.904 (1.07), 0.922 (0.50), 1.035 (9.51), 1.052 (16.00), 1.066 (1.09), 1.070 (9.08), 1.073 (1.50), 1.232 (0.45), 1.874 (0.59), 1.901 (0.47), 1.907 (0.59), 1.983 (0.41), 1.990 (0.52), 2.178 (5.56), 2.195 (1.38), 2.202 (0.47), 2.331 (0.74), 2.518 (3.86), 2.522 (2.50), 2.580 (0.57), 2.591 (1.05), 2.610 (1.21), 2.673 (0.95), 2.784 (0.95), 2.817 (0.50), 3.162 (0.41), 3.172 (0.69), 3.179 (0.65), 3.404 (1.33), 3.417 (1.38), 3.421 (3.41), 3.434 (3.43), 3.439 (3.91), 3.452 (4.01), 3.457 (1.15), 3.469 (1.19), 3.529 (0.57), 3.535 (0.57), 3.735 (0.55), 3.784 (0.47), 3.788 (0.47), 3.792 (0.47), 3.812 (0.64), 3.816 (0.62), 4.111 (0.41), 4.123 (0.48), 4.138 (0.83), 4.149 (0.83), 4.154 (0.88), 4.168 (0.74), 4.343 (2.64), 4.356 (5.06), 4.368 (2.39), 4.636 (0.93), 4.651 (0.93), 7.205 (1.50), 7.208 (1.38), 7.218 (2.69), 7.296 (1.02), 7.305 (1.02), 7.308 (1.05), 7.315 (1.17), 7.327 (0.55), 7.701 (0.64), 8.228 (1.50), 8.240 (1.38), 8.282 (0.47), 8.385 (2.07), 13.654 (0.43), 14.636 (1.17).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.14 мин; МС (ESI положит.): m/z = 530 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-30.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



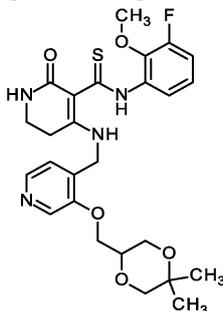
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 200 мг, 639 мкмоль) и 1-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамином (промежуточное соединение 2-7, 210 мг, 831 мкмоль) в качестве исходных веществ, 55.0 мг (чистота 98%, выход 15%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч при 130°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.042 (9.29), 1.249 (8.31), 2.518 (2.85), 2.523 (1.83), 2.752 (0.79), 2.768 (1.57), 2.785 (0.95), 3.147 (0.74), 3.156 (1.18), 3.164 (1.13), 3.299 (1.11), 3.533 (1.90), 3.562 (1.50), 3.628 (0.50), 3.648 (1.21), 3.658 (1.28), 3.667 (1.26), 3.691 (1.55), 3.713 (16.00), 3.720 (1.14), 3.795 (0.51), 3.806 (0.64), 3.817 (0.52), 4.154 (0.42), 4.164 (0.43), 4.180 (1.25), 4.191 (1.23), 4.198 (1.31), 4.212 (1.18), 4.225 (0.43), 4.663 (1.86), 4.678 (1.86), 7.088 (1.13), 7.108 (2.42), 7.128 (1.39), 7.286 (1.58), 7.290 (1.68), 7.305 (2.17), 7.310 (1.58), 7.316 (1.59), 7.729 (1.16), 7.799 (1.26), 7.803 (1.27), 7.819 (1.18), 7.823 (1.14), 8.241 (1.91), 8.253 (1.81), 8.397 (3.02), 13.669 (0.43), 13.683 (0.81), 14.792 (2.17).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 547 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-33.

4-[(3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



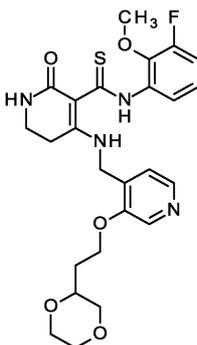
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 200 мг, 675 мкмоль) и 1-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамином (промежуточное соединение 2-7, 221 мг, 877 мкмоль) в качестве исходных веществ, 130 мг (чистота 96%, выход 35%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 2 ч при 130°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.043 (15.59), 1.251 (13.74), 2.518 (2.60), 2.523 (1.78), 2.742 (1.25), 2.759 (2.52), 2.775 (1.52), 3.134 (1.00), 3.142 (1.15), 3.152 (1.86), 3.158 (1.79), 3.167 (1.02), 3.175 (0.86), 3.300 (1.91), 3.535 (3.14), 3.563 (2.56), 3.622 (0.60), 3.630 (0.81), 3.650 (1.97), 3.659 (2.07), 3.668 (2.14), 3.692 (2.45), 3.722 (1.19), 3.782 (15.81), 3.785 (16.00), 3.796 (0.91), 3.808 (1.03), 3.819 (0.82), 3.832 (0.62), 4.155 (0.57), 4.165 (0.61), 4.181 (1.80), 4.192 (1.83), 4.198 (1.91), 4.212 (1.68), 4.225 (0.61), 4.238 (0.55), 4.658 (2.20), 4.672 (2.17), 7.029 (0.54), 7.045 (0.69), 7.050 (1.65), 7.065 (1.84), 7.069 (2.29), 7.071 (2.14), 7.077 (2.06), 7.085 (1.65), 7.093 (0.69), 7.098 (1.72), 7.103 (1.74), 7.119 (0.69), 7.124 (0.54), 7.307 (0.94), 7.317 (0.99), 7.657 (1.74), 7.662 (1.08), 7.676 (1.36), 7.681 (1.03), 7.708 (1.84), 8.254 (0.72), 8.404 (0.81), 13.678 (0.65), 13.693 (1.25), 13.707 (0.60), 14.741 (3.47).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.94 мин; МС (ESI положит.): m/z = 531 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-35.

4-[(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)метил]амино-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



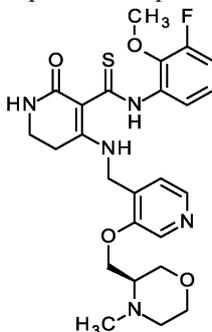
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 200 мг, 675 мкмоль) и 1-(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)метанмином (промежуточное соединение 2-6, 209 мг, 877 мкмоль) в качестве исходных веществ, получали 137 мг (чистота 96%, выход 38%) указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.83$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 517 [M+H]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.757 (0.42), 1.778 (0.61), 1.793 (0.89), 1.813 (0.86), 1.822 (0.55), 1.826 (0.49), 1.833 (0.54), 1.840 (0.80), 1.852 (0.85), 1.857 (0.64), 1.868 (0.60), 2.518 (2.52), 2.523 (1.61), 2.674 (0.45), 2.735 (0.74), 2.752 (1.68), 2.761 (1.69), 2.769 (1.02), 2.777 (0.89), 3.134 (1.00), 3.142 (1.11), 3.151 (1.92), 3.159 (1.89), 3.168 (0.98), 3.175 (0.85), 3.198 (1.19), 3.224 (1.91), 3.228 (1.91), 3.254 (1.24), 3.421 (0.47), 3.425 (0.68), 3.446 (1.52), 3.453 (1.67), 3.472 (0.99), 3.481 (1.19), 3.545 (0.92), 3.552 (1.09), 3.574 (1.39), 3.580 (1.60), 3.606 (1.73), 3.612 (2.26), 3.618 (1.04), 3.639 (1.07), 3.645 (0.93), 3.690 (1.77), 3.697 (2.11), 3.709 (0.79), 3.719 (3.54), 3.728 (1.41), 3.735 (0.73), 3.744 (1.71), 3.751 (1.33), 3.782 (15.79), 3.784 (16.00), 4.203 (1.78), 4.219 (2.73), 4.232 (1.20), 4.237 (1.18), 4.653 (2.89), 4.667 (2.88), 7.030 (0.49), 7.046 (0.68), 7.051 (1.63), 7.067 (1.82), 7.070 (3.31), 7.077 (2.11), 7.086 (1.65), 7.092 (0.71), 7.098 (1.72), 7.103 (1.73), 7.119 (0.68), 7.124 (0.52), 7.303 (1.99), 7.314 (2.03), 7.660 (1.68), 7.665 (1.06), 7.677 (1.35), 7.683 (1.07), 7.703 (1.84), 8.226 (1.84), 8.237 (1.79), 8.373 (2.98), 13.689 (0.64), 13.704 (1.28), 13.718 (0.60), 14.740 (3.42).

Промежуточное соединение 6-37.

N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}пиридин-4-ил]метил]амино}}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



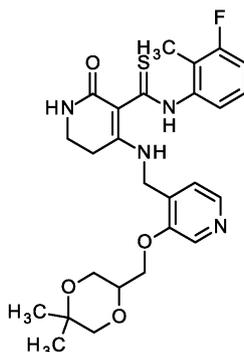
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-4, 200 мг, 675 мкмоль) и 1-(3-{{[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси}пиридин-4-ил]метанмином (промежуточное соединение 2-2, 224 мг, 945 мкмоль) в качестве исходных веществ, 134 мг (выход 38%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 1 ч при 124°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 -55% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.205 (0.86), 2.226 (1.57), 2.254 (1.23), 2.290 (15.27), 2.327 (1.28), 2.654 (2.07), 2.681 (1.95), 2.762 (2.11), 2.779 (3.81), 2.795 (2.41), 3.155 (3.13), 3.374 (3.80), 3.401 (2.16), 3.482 (0.97), 3.504 (1.80), 3.531 (1.16), 3.686 (1.75), 3.714 (1.51), 3.784 (16.00), 3.888 (1.65), 3.916 (1.59), 4.031 (1.27), 4.047 (1.48), 4.057 (1.61), 4.073 (1.47), 4.294 (1.53), 4.304 (1.57), 4.320 (1.45), 4.328 (1.29), 4.661 (3.52), 4.675 (3.54), 7.031 (0.48), 7.052 (1.50), 7.070 (3.26), 7.087 (1.82), 7.099 (1.95), 7.122 (0.79), 7.299 (2.83), 7.311 (2.84), 7.655 (2.12), 7.672 (2.11), 7.706 (2.52), 8.239 (3.08), 8.250 (2.98), 8.414 (5.21), 13.678 (1.85), 14.738 (3.80).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.64$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 516 [M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-38.

4-[[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]метиламино]-N-(3-фтор-2-метилфенил)-6-оксо-2,3-дигидро-1H-пиридин-5-карботиоамид



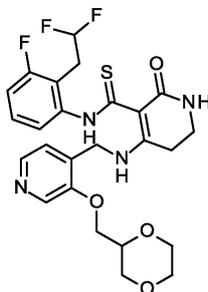
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-38, 350 мг, 1.25 ммоль) и 1-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамин (промежуточное соединение 2-7, 315 мг, 1.25 ммоль) в качестве исходных веществ, 192 мг (выход 27%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч при 120°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 11, градиент: 0.00 - 2.00 мин 30% В, 2.00 - 14.00 мин 30 - 70% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.046 (16.00), 1.253 (14.02), 2.045 (8.35), 2.050 (8.21), 2.063 (1.09), 2.521 (2.37), 2.525 (1.62), 2.741 (1.29), 2.757 (2.61), 2.774 (1.60), 3.145 (1.01), 3.152 (1.15), 3.161 (1.90), 3.168 (1.80), 3.178 (0.99), 3.185 (0.85), 3.298 (1.92), 3.534 (3.17), 3.562 (2.60), 3.617 (0.65), 3.626 (0.83), 3.647 (2.00), 3.656 (2.10), 3.666 (2.13), 3.690 (2.57), 3.719 (1.29), 3.780 (0.43), 3.793 (0.82), 3.803 (1.04), 3.814 (0.83), 3.828 (0.60), 4.148 (0.72), 4.159 (0.78), 4.174 (2.17), 4.186 (2.01), 4.194 (2.14), 4.208 (2.03), 4.220 (0.76), 4.234 (0.69), 4.647 (3.08), 4.662 (3.06), 7.040 (0.87), 7.061 (1.78), 7.074 (1.74), 7.085 (1.37), 7.094 (2.40), 7.189 (0.89), 7.208 (1.38), 7.225 (1.30), 7.244 (0.54), 7.295 (2.49), 7.307 (2.52), 7.686 (1.77), 8.237 (2.54), 8.249 (2.42), 8.393 (3.97), 13.662 (1.07), 14.520 (2.54).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 515 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-40.

N-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]-4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1H-пиридин-5-карботиоамид

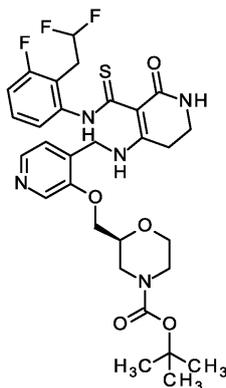


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-40, 100 мг, 303 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамин (промежуточное соединение 2-1, 95.0 мг, 424 мкмоль) в качестве исходных веществ, 19.5 мг (выход 10%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 537 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-41.

трет-бутил (2S)-2-[[4-[[5-[[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]амино]метил]пиридин-3-ил]окси]метил]морфолин-4-карбоксилат

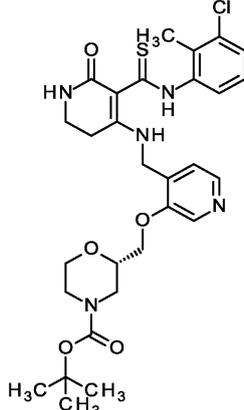


Смесь N-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 5-40, 200 мг, 605 мкмоль) и трет-бутил (2S)-2-([4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилата (промежуточное соединение 2-5, 274 мг, 848 мкмоль) в ACN (2.5 мл) обрабатывали N,O-бис-(триметилсилил)ацетамидом (111 мкл, 0.6 ммоль, CAS 10416-59-8) и перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь обрабатывали другим эквивалентом (111 мкл, 0.6 ммоль) N,O-бис-(триметилсилил)ацетамида и перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли посредством ДХМ и очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%) с получением 255 мг указанного в заголовке соединения (выход 45%).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.25$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 636$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-42.

трет-бутил (2S)-2-([4-([5-[(3-хлор-2-метилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]аминометил]пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилат



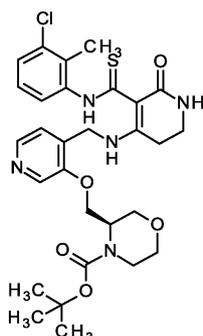
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-10, 350 мг, 1.18 ммоль) и трет-бутил (2S)-2-([4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-5, 381 мг, 1.18 ммоль) в качестве исходных веществ, 208 мг (чистота 99%, выход 29%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 11, 0.00-1.00 мин 30% B, 1.00-12.74 мин 30-68.9% B, 12.74 - 14.19 мин 68.9 B, 14.19 - 14.45 мин 68.9 - 70% B).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.д.] = 1.396 (16.00), 2.077 (0.96), 2.158 (7.73), 2.520 (2.53), 2.525 (1.63), 2.542 (0.50), 2.747 (0.68), 2.763 (1.35), 2.780 (0.85), 3.146 (0.53), 3.153 (0.62), 3.162 (0.99), 3.169 (0.96), 3.434 (0.57), 3.441 (0.60), 3.710 (0.46), 3.723 (0.54), 3.730 (0.70), 3.737 (0.68), 3.749 (0.56), 3.756 (0.45), 3.837 (0.42), 4.213 (1.89), 4.225 (1.86), 4.648 (1.39), 4.663 (1.40), 7.153 (0.57), 7.170 (1.15), 7.196 (0.92), 7.216 (1.36), 7.236 (0.59), 7.294 (0.89), 7.306 (0.92), 7.326 (1.13), 7.329 (1.10), 7.346 (0.85), 7.349 (0.79), 7.691 (0.91), 8.237 (2.11), 8.249 (1.94), 8.399 (3.05), 13.653 (0.59), 14.540 (1.38).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 1.17$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 602$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-43.

трет-бутил (3R)-3-([4-([5-[(3-хлор-2-метилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]аминометил]пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилат



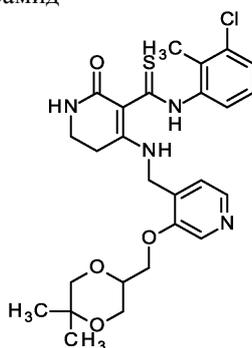
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-1, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-10, 350 мг, 1.18 ммоль) и трет-бутил (3R)-3-([4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-9, 381 мг, 1.18 ммоль) в качестве исходных веществ, 184 мг (чистота 99%, выход 26%) указанного в заголовке соединения получали после нагревания в течение 3 ч и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 11, 0.00-1.00 мин 30% В, 1.00-12.74 мин 30-68.9% В, 12.74 - 14.19 мин 68.9 В, 14.19 - 14.45 мин 68.9 - 70% В).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.339 (2.92), 2.087 (1.31), 2.161 (16.00), 2.521 (1.63), 2.525 (1.08), 2.676 (0.52), 2.708 (0.66), 2.725 (1.74), 2.742 (1.82), 2.757 (0.75), 3.140 (1.42), 3.147 (1.59), 3.156 (2.44), 3.163 (2.41), 3.319 (0.58), 3.365 (1.06), 3.372 (1.25), 3.395 (0.56), 3.402 (0.54), 3.478 (0.92), 3.507 (1.00), 3.651 (0.51), 3.797 (0.72), 3.821 (0.64), 3.957 (0.67), 3.985 (0.59), 4.236 (1.53), 4.415 (0.46), 4.441 (0.83), 4.625 (2.12), 4.639 (2.15), 7.160 (1.07), 7.178 (2.26), 7.200 (2.08), 7.220 (3.03), 7.239 (1.27), 7.291 (1.19), 7.301 (1.19), 7.329 (2.50), 7.332 (2.34), 7.349 (1.83), 7.352 (1.71), 7.691 (1.99), 8.240 (3.22), 8.252 (3.11), 8.489 (2.72), 13.669 (0.94), 14.536 (3.05).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 1.17 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-44.

N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1H-пиридин-5-карботиоамид



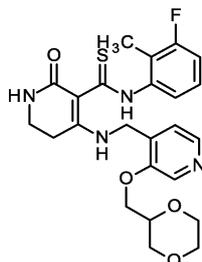
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-10, 200 мг, 674 мкмоль) и 1-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-7, 200 мг, чистота 85%, 674 мкмоль) в качестве исходных веществ, получали 328 мг указанного в заголовке соединения (чистота 97%, выход 89%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.047 (14.25), 1.253 (12.85), 2.077 (16.00), 2.162 (14.45), 2.520 (1.87), 2.525 (1.19), 2.742 (1.21), 2.759 (2.44), 2.775 (1.45), 3.147 (0.98), 3.154 (1.11), 3.163 (1.80), 3.170 (1.74), 3.180 (0.98), 3.186 (0.82), 3.297 (1.66), 3.327 (2.92), 3.533 (2.87), 3.561 (2.30), 3.617 (0.55), 3.626 (0.77), 3.646 (1.84), 3.655 (1.96), 3.664 (1.91), 3.689 (2.20), 3.718 (1.12), 3.791 (0.79), 3.802 (0.97), 3.812 (0.78), 3.826 (0.56), 4.147 (0.62), 4.158 (0.66), 4.173 (1.85), 4.184 (1.77), 4.193 (1.88), 4.206 (1.73), 4.220 (0.66), 4.233 (0.60), 4.644 (2.79), 4.659 (2.74), 7.158 (1.13), 7.175 (2.37), 7.200 (1.72), 7.220 (2.58), 7.239 (1.09), 7.298 (1.31), 7.310 (1.39), 7.328 (2.08), 7.332 (2.01), 7.348 (1.56), 7.351 (1.42), 7.689 (1.69), 8.245 (0.80), 8.399 (1.03), 13.621 (0.57), 13.635 (1.07), 14.542 (2.54).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 1.06 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 531  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-47.

4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-N-(3-фтор-2-метилфенил)-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамид



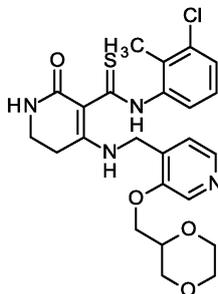
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-38, 300 мг, 1.07 ммоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамином (промежуточное соединение 2-1, 240 мг, 1.07 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 156.3 мг (чистота 93%, выход 71%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 0.000 (0.70), 1.998 (0.55), 2.033 (16.00), 2.038 (15.45), 2.064 (3.23), 2.508 (3.78), 2.513 (2.36), 2.737 (2.61), 2.754 (5.23), 2.771 (2.96), 3.142 (2.39), 3.151 (3.71), 3.158 (3.53), 3.168 (2.07), 3.393 (2.34), 3.418 (3.51), 3.421 (3.41), 3.446 (3.16), 3.461 (1.34), 3.482 (2.56), 3.488 (2.76), 3.506 (1.42), 3.516 (2.71), 3.579 (1.64), 3.585 (1.94), 3.608 (2.49), 3.614 (2.79), 3.641 (5.03), 3.670 (1.97), 3.735 (2.71), 3.744 (2.66), 3.769 (2.09), 3.837 (2.39), 3.844 (2.81), 3.871 (4.35), 3.883 (1.72), 3.890 (1.32), 3.895 (1.57), 3.902 (1.32), 3.907 (1.44), 3.914 (1.14), 3.926 (0.62), 4.108 (0.85), 4.120 (0.95), 4.134 (3.73), 4.145 (6.69), 4.158 (3.48), 4.171 (0.87), 4.184 (0.75), 4.624 (4.75), 4.639 (4.68), 7.028 (1.64), 7.050 (3.46), 7.062 (3.48), 7.073 (2.79), 7.081 (4.60), 7.179 (1.62), 7.198 (2.71), 7.215 (2.51), 7.235 (1.00), 7.333 (1.12), 7.676 (3.41), 8.321 (0.42), 13.651 (2.04), 14.509 (4.80).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.85 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-50.

N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамид



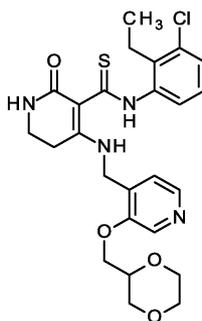
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-10, 200 мг, 674 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамином (промежуточное соединение 2-1, 151 мг, 674 мкмоль) в качестве исходных веществ, получали 150.0 мг (чистота 96%, выход 42%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.077 (1.64), 2.162 (16.00), 2.520 (2.60), 2.525 (1.64), 2.751 (1.41), 2.768 (2.82), 2.784 (1.63), 3.156 (1.22), 3.165 (1.94), 3.172 (1.87), 3.404 (1.32), 3.429 (1.94), 3.432 (1.93), 3.457 (1.81), 3.472 (0.72), 3.493 (1.40), 3.500 (1.50), 3.518 (0.79), 3.528 (1.45), 3.591 (0.91), 3.597 (1.05), 3.619 (1.35), 3.626 (1.54), 3.650 (2.14), 3.653 (2.65), 3.660 (0.95), 3.682 (1.04), 3.748 (1.44), 3.756 (1.54), 3.781 (1.16), 3.849 (1.30), 3.855 (1.59), 3.883 (2.54), 3.894 (0.99), 3.901 (0.68), 3.906 (0.89), 3.913 (0.76), 3.918 (0.79), 3.925 (0.62), 3.930 (0.51), 4.118 (0.55), 4.129 (0.59), 4.144 (2.26), 4.155 (4.42), 4.168 (2.30), 4.181 (0.52), 4.194 (0.48), 4.648 (3.19), 4.663 (3.19), 7.159 (1.24), 7.176 (2.55), 7.203 (1.84), 7.222 (2.83), 7.242 (1.22), 7.290 (2.72), 7.302 (2.78), 7.330 (2.22), 7.333 (2.19), 7.349 (1.69), 7.353 (1.54), 7.691 (1.83), 8.233 (4.07), 8.245 (3.96), 8.383 (6.40), 13.623 (0.61), 13.637 (1.14), 14.544 (2.74).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.94 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 6-52.

N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамид



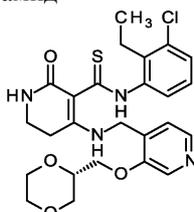
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-29, 150 мг, 483 мкмоль) и 1-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метанамин (промежуточное соединение 2-1, 108 мг, 483 мкмоль) в качестве исходных веществ, 150.0 мг (чистота 90%, выход 54%) указанного в заголовке соединения получали с использованием флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 1-13%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ м.д. = 1.01 - 1.11 (m, 4H), 2.56 - 2.65 (m, 2H), 2.73 - 2.81 (m, 2H), 3.12 - 3.22 (m, 2H), 3.39 - 3.54 (m, 3H), 3.58 - 3.69 (m, 2H), 3.73 - 3.80 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.09 - 4.23 (m, 2H), 4.11 - 4.15 (m, 1H), 4.57 - 4.71 (m, 2H), 7.16 - 7.25 (m, 2H), 7.28 - 7.36 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.66 - 7.75 (m, 1H), 8.07 - 8.11 (m, 1H), 8.21 - 8.26 (m, 1H), 8.33 - 8.43 (m, 1H), 13.60 - 13.70 (m, 1H), 14.59 - 14.67 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.15 мин; МС (ESI положит.): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-53.

N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-{[(3-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил)метил]амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



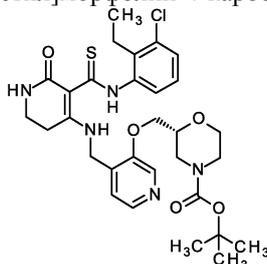
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-29, 210 мг, 676 мкмоль) и 1-(3-[(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси)пиридин-4-илметанамин (промежуточное соединение 2-8, 185 мг, чистота 90%, 743 мкмоль) в качестве исходных веществ, 320.0 мг (выход 86%) указанного в заголовке соединения получали с использованием флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 1-15%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.036 (8.39), 1.040 (4.03), 1.053 (16.00), 1.059 (9.01), 1.071 (8.71), 1.078 (3.84), 2.066 (0.41), 2.518 (1.19), 2.523 (0.81), 2.577 (0.95), 2.596 (2.98), 2.614 (2.87), 2.632 (0.86), 2.757 (1.69), 2.774 (3.38), 2.790 (1.92), 3.152 (1.31), 3.159 (1.49), 3.169 (2.36), 3.174 (2.23), 3.185 (1.26), 3.403 (1.67), 3.405 (1.77), 3.418 (1.45), 3.423 (4.19), 3.427 (2.48), 3.430 (2.54), 3.435 (4.26), 3.440 (3.60), 3.453 (4.76), 3.457 (2.12), 3.470 (1.96), 3.492 (1.59), 3.498 (1.73), 3.516 (0.85), 3.526 (1.70), 3.589 (1.03), 3.594 (1.21), 3.617 (1.57), 3.623 (1.85), 3.651 (3.24), 3.679 (1.31), 3.745 (1.75), 3.754 (1.70), 3.779 (2.03), 3.847 (1.59), 3.853 (1.84), 3.880 (2.81), 3.893 (1.13), 3.900 (0.84), 3.905 (1.04), 3.912 (0.89), 3.917 (0.95), 3.924 (0.75), 3.929 (0.59), 3.936 (0.44), 4.116 (0.64), 4.127 (0.69), 4.142 (2.65), 4.154 (5.01), 4.167 (2.53), 4.180 (0.60), 4.193 (0.55), 4.343 (2.64), 4.356 (5.10), 4.369 (2.52), 4.647 (3.70), 4.662 (3.66), 7.209 (5.05), 7.211 (4.85), 7.222 (8.23), 7.231 (0.55), 7.293 (2.86), 7.307 (4.24), 7.319 (3.43), 7.331 (1.67), 7.706 (2.31), 8.234 (3.16), 8.246 (3.01), 8.383 (5.19), 13.642 (0.84), 13.657 (1.55), 13.672 (0.72), 14.639 (4.11).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.17 мин; МС (ESI положит.): m/z = 517 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-55.

трет-бутил (2R)-2-[(4-[(5-(3-хлор-2-этилфенил)карботиоил)-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]амино)метил]пиридин-3-ил]окси)метил]морфолин-4-карбоксилат



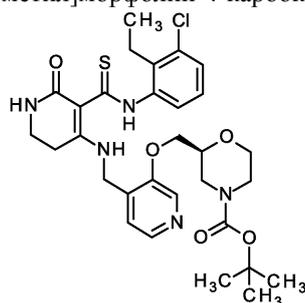
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-29, 300 мг, 965 мкмоль) и трет-бутил (2R)-2-([4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-10, 312 мг, 965 мкмоль) в качестве исходных веществ, 476.0 мг (чистота 95%, выход 76%) указанного в заголовке соединения получили с использованием флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 1-10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.036 (1.51), 1.055 (3.57), 1.073 (1.55), 1.393 (16.00), 2.518 (1.71), 2.523 (1.10), 2.590 (1.19), 2.609 (1.16), 2.751 (0.68), 2.769 (1.33), 2.785 (0.84), 3.165 (0.96), 3.171 (0.92), 3.431 (0.55), 3.438 (0.59), 3.729 (0.71), 3.749 (0.48), 3.756 (0.41), 3.835 (0.41), 4.210 (1.81), 4.222 (1.76), 4.646 (1.35), 4.662 (1.35), 5.758 (7.84), 7.202 (2.06), 7.214 (2.99), 7.296 (1.00), 7.304 (1.58), 7.316 (1.60), 7.328 (0.75), 7.703 (0.94), 8.236 (1.90), 8.248 (1.81), 8.398 (2.84), 13.671 (0.64), 14.632 (1.67).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 616 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-56.

трет-бутил (2S)-2-([4-([5-(3-хлор-2-этилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]амино)метил]пиридин-3-ил]окси)метилморфолин-4-карбоксилат



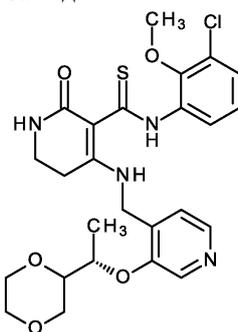
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-29, 300 мг, 965 мкмоль) и трет-бутил(2S)-2-([4-(аминометил)пиридин-3-ил]окси)метил морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 2-5, 312 мг, 965 мкмоль) в качестве исходных веществ, 479.0 мг (чистота 95%, выход 77%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 1-10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 14.55 - 14.67 (m, 1H), 13.60 - 13.72 (m, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.16 - 7.36 (m, 4H), 5.70 - 5.80 (m, 1H), 5.66 - 5.81 (m, 1H), 4.59 - 4.73 (m, 2H), 4.12 - 4.27 (m, 2H), 3.80 - 3.99 (m, 2H), 3.65 - 3.78 (m, 2H), 3.37 - 3.50 (m, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 2H), 2.70 - 2.99 (m, 4H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 1.30 - 1.46 (m, 9H), 1.01-1.12 (m, 3H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.32 мин; МС (ESI положит.): m/z = 616 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-57.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-([3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил]метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 300 мг, 959 мкмоль) и 1-{3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}метанаминном (промежуточное соединение 2-11, 251 мг, 1.06 ммоль) в качестве исходных веществ, 384 мг (чистота 99%, выход 74%) указанного в заголовке соединения получали в виде смеси диастереоизомеров.

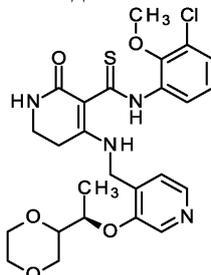
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.064 (0.95), 1.239 (2.82), 1.255 (2.83), 1.279 (2.06), 1.295 (2.09), 2.518 (1.11), 2.523 (0.82), 2.761 (0.76), 2.777 (0.86), 3.141 (0.52), 3.148 (0.60), 3.157 (1.00), 3.164 (0.99), 3.181 (0.43), 3.417 (0.87), 3.443 (0.88), 3.455 (0.44), 3.462 (0.47), 3.470 (0.68), 3.476 (0.41), 3.591 (0.40), 3.597 (0.65), 3.620 (0.88), 3.632 (0.76), 3.639 (0.41), 3.647 (0.54), 3.653 (0.56), 3.672 (0.40), 3.678 (0.44), 3.711 (16.00), 3.732 (0.56), 3.766 (0.89), 3.772 (0.52), 3.794 (0.57), 4.651 (1.27), 4.665 (1.31), 4.682 (0.58), 7.090 (0.70), 7.110 (1.53), 7.131 (0.88), 7.287 (1.67), 7.289 (1.87), 7.300 (1.26), 7.305 (1.12), 7.309

(1.02), 7.314 (0.67), 7.726 (0.98), 7.791 (0.95), 7.794 (0.96), 7.811 (0.90), 7.815 (0.85), 8.198 (1.34), 8.211 (1.99), 8.223 (0.91), 8.416 (1.88), 8.432 (1.35), 13.666 (0.43), 13.675 (0.50), 14.790 (1.61).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.96$  мин и  $R_t = 0.98$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 533.2$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-60.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(1R)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этокси} пиридин-4-ил)метил}амино}}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



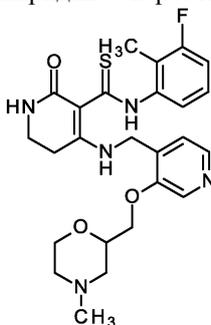
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 300 мг, 959 мкмоль) и 1-{{3-{{(1R)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси} пиридин-4-ил} метанамин}}ом (промежуточное соединение 2-12, 251 мг, 1.06 ммоль) в качестве исходных веществ, получали 346 мг (чистота 99%, выход 67%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.278 (5.25), 1.294 (5.21), 2.073 (0.98), 2.331 (0.40), 2.518 (2.02), 2.522 (1.36), 2.673 (0.42), 2.749 (0.74), 2.765 (0.56), 2.775 (0.83), 2.792 (0.42), 3.140 (0.62), 3.147 (0.73), 3.156 (1.17), 3.164 (1.16), 3.417 (0.81), 3.441 (1.16), 3.445 (1.15), 3.469 (1.68), 3.475 (0.85), 3.503 (0.74), 3.570 (0.47), 3.576 (0.55), 3.598 (0.72), 3.604 (0.82), 3.631 (1.87), 3.638 (0.97), 3.646 (0.63), 3.652 (0.78), 3.657 (1.02), 3.663 (0.93), 3.670 (0.52), 3.677 (0.47), 3.710 (16.00), 3.758 (0.87), 3.767 (0.74), 3.790 (0.67), 3.920 (0.78), 3.926 (0.76), 3.949 (0.72), 3.955 (0.66), 4.646 (1.57), 4.653 (1.48), 4.662 (1.63), 4.682 (0.73), 7.092 (1.08), 7.112 (2.33), 7.133 (1.33), 7.287 (1.60), 7.290 (1.60), 7.302 (1.73), 7.306 (1.61), 7.310 (1.69), 7.314 (1.68), 7.725 (1.16), 7.791 (1.23), 7.794 (1.22), 7.811 (1.17), 7.814 (1.08), 8.210 (2.42), 8.222 (2.24), 8.430 (3.36), 13.651 (0.41), 13.665 (0.79), 14.786 (2.12).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.96$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 533$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-62.

N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-{{(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил} метокси} пиридин-4-ил)метил}амино}}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



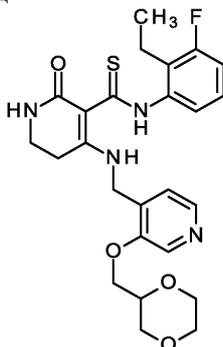
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-38, 197 мг, 704 мкмоль) и 1-{{3-{{[4-метилморфолин-2-ил] метокси} пиридин-4-ил} метанамин}}ом (промежуточное соединение 2-3, 167 мг, 704 мкмоль) в качестве исходных веществ, 170 мг (чистота 93%, выход 45%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (основная среда).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.035 (0.65), 1.053 (1.08), 1.070 (0.68), 1.848 (1.00), 1.876 (1.47), 1.901 (1.11), 1.953 (0.45), 1.962 (0.59), 1.982 (1.04), 1.990 (1.08), 2.010 (0.69), 2.019 (0.57), 2.040 (7.36), 2.044 (6.91), 2.177 (16.00), 2.518 (1.64), 2.522 (1.10), 2.578 (0.88), 2.607 (0.81), 2.756 (0.84), 2.770 (1.72), 2.789 (2.10), 2.817 (1.02), 3.149 (0.83), 3.156 (0.97), 3.166 (1.67), 3.173 (1.63), 3.182 (0.94), 3.318 (0.50), 3.501 (0.55), 3.507 (0.70), 3.529 (1.25), 3.535 (1.29), 3.557 (0.76), 3.563 (0.62), 3.784 (0.93), 3.788 (0.90), 3.791 (0.76), 3.812 (1.29), 3.815 (1.26), 3.829 (0.63), 3.837 (0.57), 4.112 (0.53), 4.124 (0.56), 4.138 (1.82), 4.150 (1.97), 4.154 (2.08), 4.168 (1.68), 4.180 (0.56), 4.194 (0.52), 4.636 (2.30), 4.651 (2.34), 7.034 (0.71), 7.055 (1.49), 7.070 (1.47), 7.079 (1.12), 7.089 (1.98), 7.185 (0.72), 7.204 (1.19), 7.221 (1.13), 7.241 (0.44), 7.295 (2.26), 7.306 (2.30), 7.679 (1.46), 8.227 (3.76), 8.239 (3.55), 8.383 (5.45), 13.662 (0.88), 14.516 (2.06).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.62$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 500$   $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 6-65.

4-{{(3-{{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}}пиридин-4-ил)метил}амино}-N-(2-этил-3-фторфенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



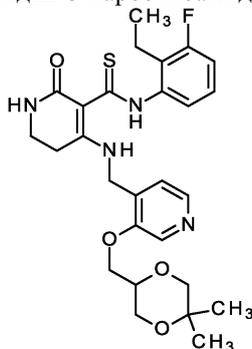
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(2-этил-3-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (300 мг, 1.02 ммоль) и 1-(3-{{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}}пиридин-4-ил)метанамином (229 мг, 1.02 ммоль) в качестве исходных веществ, 218 мг (чистота 90%, выход 38%) указанного в заголовке соединения получали после упаривания растворителя, отфильтровывания и промывки твердого вещества с помощью ACN.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 0.057 (1.12), 1.042 (7.32), 1.061 (16.00), 1.080 (7.29), 1.231 (0.88), 1.751 (0.58), 2.074 (6.86), 2.522 (5.66), 2.753 (3.09), 2.770 (6.11), 2.787 (3.52), 3.156 (2.86), 3.166 (4.42), 3.172 (4.30), 3.181 (2.51), 3.402 (2.65), 3.427 (3.92), 3.430 (3.92), 3.455 (3.70), 3.471 (1.62), 3.491 (2.84), 3.498 (3.08), 3.516 (1.51), 3.526 (2.87), 3.589 (1.80), 3.594 (1.99), 3.617 (2.79), 3.623 (3.19), 3.650 (5.74), 3.679 (2.35), 3.745 (3.17), 3.754 (3.06), 3.778 (2.46), 3.846 (2.80), 3.853 (3.24), 3.881 (4.78), 3.893 (1.98), 3.900 (1.58), 3.905 (1.80), 3.911 (1.59), 3.918 (1.69), 3.925 (1.36), 3.936 (0.73), 4.117 (1.01), 4.129 (1.14), 4.143 (4.20), 4.155 (7.71), 4.168 (3.95), 4.181 (1.08), 4.194 (0.91), 4.632 (5.48), 4.646 (5.40), 7.029 (2.23), 7.051 (3.97), 7.074 (2.84), 7.091 (3.92), 7.110 (5.33), 7.191 (2.31), 7.207 (2.86), 7.211 (3.55), 7.228 (3.42), 7.248 (1.35), 7.351 (1.30), 7.701 (4.14), 8.329 (0.48), 8.476 (0.42), 13.662 (1.51), 13.676 (2.76), 13.691 (1.37), 14.588 (6.37).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 501 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-68.

4-{{(3-{{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}}пиридин-4-ил)метил}амино}-N-(2-этил-3-фторфенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



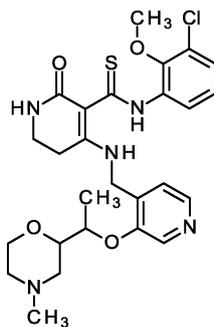
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(2-этил-3-фторфенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (300 мг, 1.02 ммоль) и 1-(3-{{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}}пиридин-4-ил)метанамином (257 мг, 1.02 ммоль) в качестве исходных веществ, 360 мг (чистота 93%, выход 62%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью колоночной хроматографии.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.014 (0.69), 1.044 (16.00), 1.061 (7.08), 1.080 (3.30), 1.172 (0.52), 1.200 (0.60), 1.251 (13.22), 1.987 (0.87), 2.745 (1.36), 2.761 (2.65), 2.779 (1.61), 3.164 (2.11), 3.170 (2.09), 3.295 (1.79), 3.532 (2.73), 3.560 (2.19), 3.615 (0.59), 3.624 (0.79), 3.644 (1.91), 3.653 (2.05), 3.664 (1.79), 3.688 (2.07), 3.718 (1.01), 3.778 (0.45), 3.789 (0.91), 3.801 (1.07), 3.812 (0.86), 3.824 (0.63), 4.145 (0.65), 4.156 (0.71), 4.172 (1.96), 4.182 (1.95), 4.191 (2.02), 4.205 (1.76), 4.218 (0.69), 4.231 (0.59), 4.644 (3.11), 4.658 (3.10), 7.029 (0.86), 7.050 (1.63), 7.074 (1.12), 7.091 (1.71), 7.111 (2.37), 7.189 (0.89), 7.208 (1.52), 7.225 (1.39), 7.245 (0.52), 7.295 (2.40), 7.306 (2.41), 7.700 (1.92), 8.235 (3.11), 8.247 (2.98), 8.389 (5.24), 13.661 (0.71), 13.675 (1.32), 13.688 (0.68), 14.587 (3.04).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 1.03 мин; МС (ESI положит.): m/z = 529 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 6-71.

N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-({(3-{{[1-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси}}пиридин-4-ил)метил}амино)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид



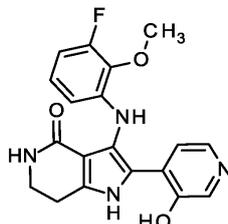
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 6-41, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-гидрокси-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 5-1, 300 мг, 959 мкмоль) и 1-[3-({1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]метанамин (промежуточное соединение 2-71, 265 мг, 1.06 ммоль) в качестве исходных веществ, 360 мг (чистота 93%, выход 62%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью колоночной хроматографии.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.014 (0.69), 1.044 (16.00), 1.061 (7.08), 1.080 (3.30), 1.172 (0.52), 1.200 (0.60), 1.251 (13.22), 1.987 (0.87), 2.745 (1.36), 2.761 (2.65), 2.779 (1.61), 3.164 (2.11), 3.170 (2.09), 3.295 (1.79), 3.532 (2.73), 3.560 (2.19), 3.615 (0.59), 3.624 (0.79), 3.644 (1.91), 3.653 (2.05), 3.664 (1.79), 3.688 (2.07), 3.718 (1.01), 3.778 (0.45), 3.789 (0.91), 3.801 (1.07), 3.812 (0.86), 3.824 (0.63), 4.145 (0.65), 4.156 (0.71), 4.172 (1.96), 4.182 (1.95), 4.191 (2.02), 4.205 (1.76), 4.218 (0.69), 4.231 (0.59), 4.644 (3.11), 4.658 (3.10), 7.029 (0.86), 7.050 (1.63), 7.074 (1.12), 7.091 (1.71), 7.111 (2.37), 7.189 (0.89), 7.208 (1.52), 7.225 (1.39), 7.245 (0.52), 7.295 (2.40), 7.306 (2.41), 7.700 (1.92), 8.235 (3.11), 8.247 (2.98), 8.389 (5.24), 13.661 (0.71), 13.675 (1.32), 13.688 (0.68), 14.587 (3.04).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 1.03$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 529$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 12.

3-((3-фтор-2-метоксифенил)амино)-2-(3-гидроксипиридин-4-ил)-6,7-дигидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-4(5H)-он



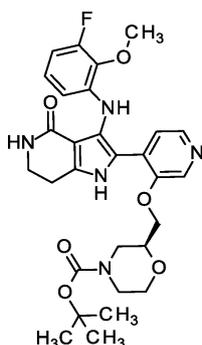
К суспензии N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-(((3-гидроксипиридин-4-ил)метил)амино)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 6-12, 41 г, 101.88 ммоль) в MeOH (410 мл) добавляли ТФУ (0.75 мл, 10.13 ммоль) с последующей обработкой пероксидом водорода (18 мл, 30% в воде). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли дополнительное количество ТФУ (6.8 мл, 91.84 ммоль) и пероксида водорода (1.5 мл, 30% в воде). Суспензию перемешивали при 60°C в течение еще 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли стоять в течение ночи. Суспензию объединяли со второй партией, которую получали таким же образом. Объединенную суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (250 мл) и MeOH (150 мл), и затем суспендировали в MeOH (150 мл). Суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (75 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (25.4 г, выход 33.8%) в виде желтого твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta = 11.45$  (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.67 (t, 1H), 6.54 (t, 1H), 6.04 (d, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (t, 2H), 2.90 (t, 2H).

ЖХ-МС (метод 5):  $R_t = 1.851$  мин;  $m/z = 369.0$   $(\text{M} + \text{H})^+$ .

Промежуточное соединение 22-1.

трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-фтор-2-метоксианилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилат



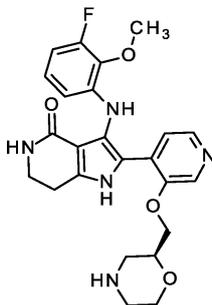
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[(5-[(3-фтор-2-метоксифенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}амино)метил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-22, 1.43 г, 2.38 ммоль) в качестве исходного вещества, 572 мг (чистота 80%, выход 34%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.035 (0.86), 1.053 (1.99), 1.071 (0.88), 1.380 (0.83), 1.401 (6.79), 1.409 (16.00), 2.518 (1.63), 2.523 (1.18), 2.842 (0.65), 2.859 (1.16), 2.877 (0.76), 3.178 (0.95), 3.301 (0.60), 3.398 (0.50), 3.404 (0.61), 3.415 (0.94), 3.418 (0.82), 3.422 (1.10), 3.435 (0.77), 3.440 (0.72), 3.452 (0.50), 3.553 (0.42), 3.560 (0.43), 3.750 (0.64), 3.760 (0.40), 3.851 (0.50), 3.858 (0.40), 3.873 (0.46), 3.906 (6.63), 3.936 (0.57), 3.939 (0.59), 3.950 (0.46), 4.343 (0.56), 4.356 (0.65), 5.759 (1.09), 5.993 (0.75), 6.013 (0.76), 6.485 (0.50), 6.489 (0.49), 6.492 (0.42), 6.513 (0.45), 6.516 (0.42), 6.627 (0.54), 6.642 (0.52), 7.147 (0.86), 7.280 (1.09), 7.293 (1.13), 7.509 (0.98), 8.025 (1.38), 8.038 (1.27), 8.401 (2.10), 11.020 (0.61).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.12 мин; МС (ESI положит.): m/z = 568 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 22-2.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-[(2S)-морфолин-2-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



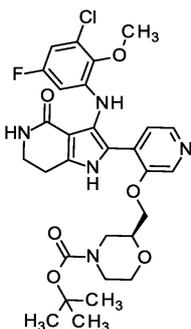
Трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-фтор-2-метоксианилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилат (промежуточное соединение 22-1, 572 мг, 1.01 ммоль) растворяли в дихлорметане (7.2 мл) и добавляли ТФУ (780 мкл, 10 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. Смесь упаривали и очищали с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-20%) с получением 352 мг (чистота 95%, выход 71%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.53 - 2.78 (m, 4H), 2.80 - 2.90 (m, 3H), 3.38 - 3.47 (m, 3H), 3.55 - 3.66 (m, 1H), 3.83 - 3.90 (m, 1H), 3.91 - 3.95 (s, 3H), 4.07 - 4.16 (m, 1H), 4.29 - 4.39 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.44 - 6.56 (m, 1H), 6.65 (dt, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.10 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.84 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 27-1.

трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилат



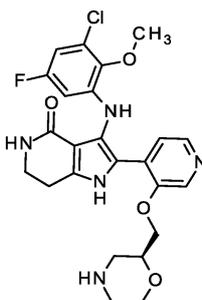
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[(5-[(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)карбамотионил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)амино)метил]пиридин-3-ил)оксиметил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-27, 150 мг, 236 мкмоль) в качестве исходного вещества, получали 73.5 мг (чистота 90%, выход 47%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.40 (s, 9H), 2.52 - 2.53 (m, 2H), 2.70 - 3.03 (m, 1H), 2.87 (br t, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.46 - 3.61 (m, 1H), 3.71 - 3.79 (m, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.93 (br d, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.27 - 4.33 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 11.17 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.19 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 602  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 27-2.

3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-[(2S)-морфолин-2-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)оксиметил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное

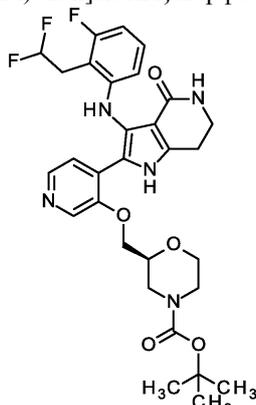
соединение 27-1, 73.0 мг, 121 мкмоль) в качестве исходного вещества, 56.3 мг (чистота 95%, выход 88%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-15%).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.51 - 2.58 (m, 2H), 2.61 - 2.75 (m, 2H), 2.77 - 2.94 (m, 3H), 3.38 - 3.48 (m, 1H), 3.56 (td, 1H), 3.76 - 3.92 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.10 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.22 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.93 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 502  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 41-1.

трет-бутил (2S)-2-[(4-{3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиридин-3-ил)оксиметил]морфолин-4-карбоксилат



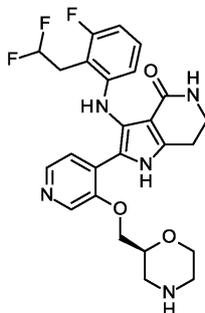
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[(5-[(2-(2,2-

дифторэтил)-3-фторфенил]карбамотиоил}-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)амино]метил}пиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-41, 266 мг, 418 мкмоль) в качестве исходного вещества, 33.0 мг (чистота 65%, выход 9%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 30% В, 0.50-6.00 мин 30-70% В).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.16$  мин; МС (ESI отрицат.):  $m/z = 600$  [M-H]<sup>-</sup>.

Промежуточное соединение 41-2.

3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он

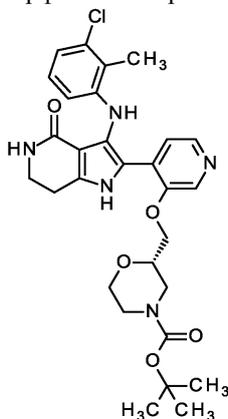


Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (2S)-2-{{(4-{{3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил}пиридин-3-ил)окси]метил}морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 41-1, 33.0 мг, 54.9 мкмоль) в качестве исходного вещества, 22.0 мг (чистота 65%, выход 52%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-10%).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESI отрицат.):  $m/z = 500$  [M-H]<sup>-</sup>.

Промежуточное соединение 42-1.

трет-бутил (2S)-2-[[4-[3-(3-хлор-2-метиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3ил]окси]метил]морфолин-4-карбоксилат



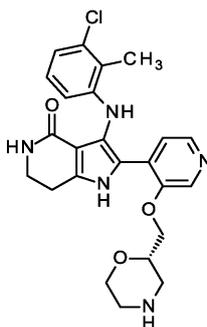
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2S)-2-[[4-[[5-[[3-(3-хлор-2-метилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил]амино]метил]пиридин-3-ил]окси]метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-42, 207 мг, 344 мкмоль) в качестве исходного вещества, 27.8 мг (чистота 90%, выход 13%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 9, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-4.65 мин 15-44.9% В, 4.65 - 5.94 мин 44.9% В, 5.94 - 7.29 мин 44.9 - 55% В).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [м.д.] = 1.414 (16.00), 2.349 (5.99), 2.520 (0.82), 2.525 (0.50), 2.853 (0.68), 2.870 (1.29), 2.887 (0.75), 3.405 (0.49), 3.410 (0.53), 3.422 (0.95), 3.428 (0.93), 3.439 (0.48), 3.445 (0.43), 3.554 (0.43), 3.560 (0.45), 4.294 (0.43), 4.304 (0.45), 6.191 (0.69), 6.195 (0.66), 6.211 (0.71), 6.214 (0.69), 6.719 (0.48), 6.735 (1.31), 6.738 (1.11), 6.747 (0.85), 6.767 (0.82), 7.175 (0.83), 7.232 (0.92), 7.245 (0.92), 7.351 (0.48), 7.998 (1.24), 8.010 (1.16), 8.378 (1.84), 11.016 (0.78).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 568$  [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 42-2.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



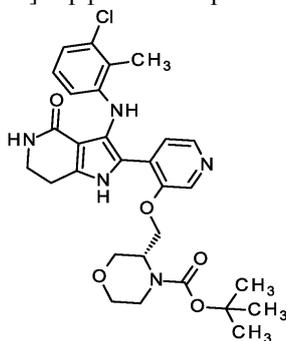
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-метиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 42-1, 30.0 мг, 52.8 мкмоль) в качестве исходного вещества, 19.0 мг (чистота 92%, выход 71%) указанного в заголовке соединения получали после фильтрования через колонку SCX-2 (промывание с помощью MeOH с последующим элюированием 1 М аммиаком в MeOH).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.235 (1.09), 2.334 (1.58), 2.338 (0.84), 2.362 (16.00), 2.520 (7.24), 2.525 (4.55), 2.545 (1.21), 2.570 (1.33), 2.575 (1.40), 2.601 (1.20), 2.676 (1.83), 2.680 (1.06), 2.705 (1.02), 2.713 (0.99), 2.732 (1.01), 2.740 (0.93), 2.758 (1.50), 2.787 (0.62), 2.846 (1.74), 2.863 (4.52), 2.880 (2.07), 2.894 (1.12), 3.300 (4.30), 3.410 (1.44), 3.416 (1.55), 3.427 (2.54), 3.433 (2.52), 3.445 (1.29), 3.585 (0.65), 3.593 (0.77), 3.612 (1.20), 3.620 (1.22), 3.640 (0.69), 3.646 (0.62), 3.851 (0.59), 3.868 (0.92), 3.875 (0.91), 3.902 (1.40), 3.930 (1.00), 4.073 (1.20), 4.090 (1.18), 4.098 (1.63), 4.116 (1.39), 4.274 (1.41), 4.282 (1.45), 4.299 (1.18), 4.307 (1.08), 5.528 (0.41), 6.196 (1.85), 6.200 (1.81), 6.215 (2.00), 6.219 (1.86), 6.726 (1.04), 6.730 (1.33), 6.746 (3.44), 6.750 (2.92), 6.761 (2.53), 6.780 (2.58), 6.800 (0.88), 7.192 (2.31), 7.231 (3.82), 7.244 (3.92), 7.364 (4.42), 7.980 (4.81), 7.993 (4.51), 8.370 (6.73), 8.397 (0.45), 11.102 (2.40).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.52 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 468  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 43-1.

трет-бутил (3R)-3-[(4-[3-(3-хлор-2-метиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилат



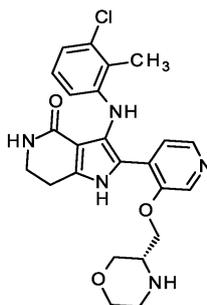
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (3R)-3-[(4-[(5-[(3-хлор-2-метилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил}амино)метил]пиридин-3-ил}окси)метил]морфолин-4-карбоксилатом (180 мг, 299 мкмоль) в качестве исходного вещества, 35.1 мг (чистота 90%, выход 19%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 9, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-4.23 мин 15-41.9% В, 4.23 - 5.60 мин 41.9% В, 5.60 - 7.37 мин 41.9 - 55% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.344 (16.00), 2.357 (14.22), 2.520 (2.49), 2.525 (1.70), 2.891 (0.42), 2.923 (1.43), 3.384 (1.03), 3.405 (2.12), 3.412 (2.73), 3.417 (2.74), 3.435 (1.48), 3.555 (0.76), 3.577 (0.85), 3.680 (1.24), 3.709 (1.06), 3.840 (1.02), 3.860 (0.92), 3.952 (1.42), 3.982 (1.23), 4.301 (0.62), 6.161 (1.64), 6.165 (1.44), 6.179 (1.77), 6.184 (1.67), 6.725 (0.94), 6.740 (3.11), 6.745 (3.77), 6.765 (1.40), 6.785 (0.46), 7.187 (1.94), 7.309 (2.75), 7.322 (2.75), 7.351 (4.78), 7.971 (1.97), 7.983 (1.88), 8.445 (5.01), 11.063 (1.60).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.92 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 568  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 43-2.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-[(3R)-морфолин-3-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



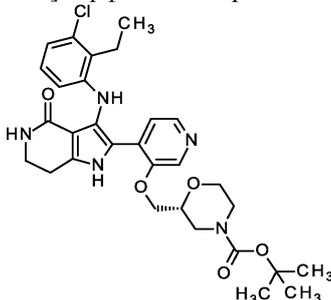
Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (3R)-3-[(4-[3-(3-хлор-2-метиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 43-1, 30.0 мг, 52.8 мкмоль) в качестве исходного вещества, 25.3 мг (чистота 97%, выход 99%) указанного в заголовке соединения получили после фильтрования через колонку SCX-2 (промывание с помощью MeOH с последующим элюированием 1 М аммиаком в MeOH).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.235 (0.47), 2.334 (1.10), 2.338 (0.53), 2.367 (16.00), 2.383 (0.45), 2.520 (5.15), 2.525 (3.36), 2.676 (1.09), 2.680 (0.50), 2.825 (1.81), 2.842 (3.79), 2.860 (2.41), 2.888 (0.56), 2.945 (0.90), 2.976 (0.54), 3.155 (0.67), 3.371 (1.08), 3.398 (1.36), 3.416 (2.04), 3.426 (3.16), 3.433 (2.75), 3.444 (2.06), 3.450 (1.95), 3.471 (0.57), 3.720 (1.01), 3.747 (0.86), 3.794 (1.03), 3.816 (0.90), 4.192 (0.59), 4.208 (0.66), 4.218 (1.25), 4.232 (1.21), 4.252 (1.38), 4.261 (1.46), 4.277 (0.69), 4.286 (0.59), 6.222 (1.82), 6.225 (1.83), 6.241 (1.98), 6.245 (1.89), 6.731 (1.15), 6.735 (1.43), 6.751 (3.26), 6.754 (2.74), 6.769 (2.24), 6.790 (2.51), 6.809 (0.87), 7.172 (2.36), 7.217 (2.75), 7.230 (2.77), 7.391 (4.55), 7.941 (1.75), 7.953 (1.66), 8.359 (2.93), 12.612 (0.40).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.53 мин; МС (ESI положит.): m/z = 468 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 55-1.

трет-бутил (2R)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилат

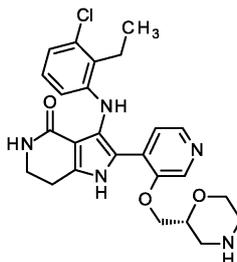


Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2R)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)амино]метил]пиридин-3-ил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-55, 473 мг, 768 мкмоль) в качестве исходного вещества; 57.0 мг (чистота 95%, выход 12%) указанного в заголовке соединения получили после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 10% В, 0.50-11.05 мин 10-34.4% В, 11.05 - 12.46 мин 34.4% В, 12.46 - 24.12 мин 34.4 - 60% В) с последующей флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-12%).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.26 мин; МС (ESI положит.): m/z = 582 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 55-2.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-[(2R)-морфолин-2-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (2R)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)окси]метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 55-1, 70.4 мг, 121 мкмоль) в качестве исходного вещества, 58.0 мг (чистота 95%, выход 95%) указанного в заголовке со-

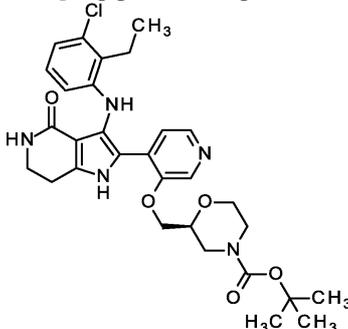
единения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (силикагель, ДХМ / EtOH + триэтиламин, градиент 1-40%).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 10.96 - 11.17 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.69 - 8.02 (m, 1H), 7.37 - 7.51 (m, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.65 - 6.86 (m, 2H), 6.15 - 6.24 (m, 1H), 6.12 - 6.31 (m, 1H), 4.26 - 4.36 (m, 1H), 4.06 - 4.14 (m, 1H), 3.85 - 3.96 (m, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.40 - 3.46 (m, 2H), 3.35 - 3.39 (m, 1H), 2.69 - 2.96 (m, 7H), 2.56 - 2.64 (m, 1H), 1.19-1.27 (m, 6H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.):  $m/z$  = 480 [M-H] $^-$ .

Промежуточное соединение 56-1.

трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)окси)метил]морфолин-4-карбоксилат

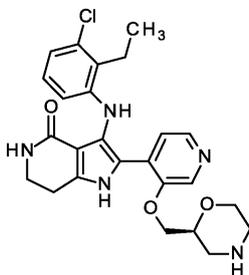


Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этилфенил)карбамотиоил]-6-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)амино)метил]пиридин-3-ил]окси)метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 6-56, 476 мг, 772 мкмоль) в качестве исходного вещества, 68.0 мг (чистота 95%, выход 14%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 20% В, 0.50-12.99 мин 20-40% В, 12.99 - 15.46 мин 40% В, 15.46 - 24.12 мин 40 - 55% В) с последующей флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 0-12%).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.26 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 582 [M+H] $^+$ .

Промежуточное соединение 56-2.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-[(2S)-морфолин-2-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для промежуточного соединения 22-2, с трет-бутил (2S)-2-[(4-[3-(3-хлор-2-этиланилино)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-ил]пиридин-3-ил)окси)метил]морфолин-4-карбоксилатом (промежуточное соединение 56-1, 70.4 мг, 121 мкмоль) в качестве исходного вещества, 46.9 мг (чистота 95%, выход 78%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью флэш-хроматографии (аминофазный силикагель, ДХМ / EtOH, градиент 1-35%).

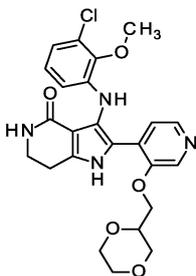
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 11.09 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 6.68 - 6.84 (m, 2H), 6.23 (dd, 1H), 4.24 - 4.34 (m, 1H), 4.03 - 4.16 (m, 1H), 3.82 - 3.96 (m, 2H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 3.39 - 3.48 (m, 2H), 2.82 - 2.94 (m, 5H), 2.64 - 2.79 (m, 2H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 1.23 (t, 3H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.99 мин; МС (ESI отрицат.):  $m/z$  = 480 [M-H] $^-$ .

## Примеры

Пример 1.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



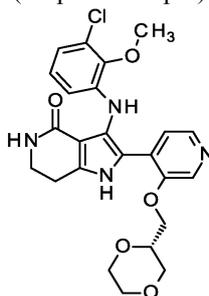
К суспензии N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[[{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 6-1, 140 мг, 240 мкмоль) в MeOH (2.7 мл) добавляли ТФУ (42 мкл, 540 мкмоль) с последующим добавлением водного раствора пероксида водорода (94 мкл, чистота 35%, 1.08 ммоль), и смесь нагревали при 50°C в течение 17 ч. Реакционной смеси давали охладиться до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) с получением 70 мг указанного в заголовке соединения (выход 51%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 3.70 - 3.90 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 3.92 - 4.08 (m, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.68 (d, 2H), 7.16 (br s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 485 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 1 соединение (140 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 27 мг при R<sub>t</sub> = 14.0 - 17.0 мин) и энантиомера 2 (25 мг при R<sub>t</sub> = 20.0 - 24.8 мин, см. пример 3).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Cellulose SB 5 мк, 250×30 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 50% А + 50% В; поток 50 мл/мин; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Cellulose SB 3 мк, 100×4.6 мм; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 50% А + 50% В, поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub> = 4.49 мин.Оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = 1.7° +/- 0.98° (c = 3.6 мг/2 мл, метанол).

Энантиоселективный синтез подтвердил, что указанное в заголовке соединения представляет собой 3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он. 872 мг (чистота 95%, выход 72%) указанного в заголовке соединения получали по аналогии с примером 1, используя N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[[{3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил}метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-2, 1.23 г, 2.36 ммоль) в качестве исходного вещества с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В).

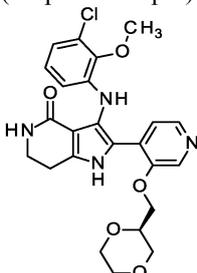
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.86 (t, 2H), 3.38 - 3.47 (m, 3H), 3.53 (td, 1H), 3.69 - 3.78 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.98 - 4.08 (m, 1H), 4.12 - 4.18 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.12 - 6.17 (quin, 1H), 6.66 - 6.71 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4.46$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -12.5^\circ \pm 0.52^\circ$  ( $c = 5.6$  мг/мл, хлороформ).

Пример 3.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-[[2R]-1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 1. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 2) приводило к получению 25 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 20.0 - 24.8$  мин).

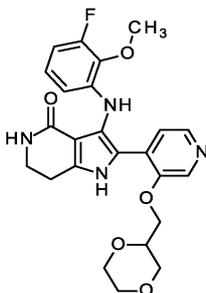
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 2):  $R_t = 6.56$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -3.0^\circ \pm 1.03^\circ$  ( $c = 3.2$  мг/2 мл, метанол).

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 22.8^\circ \pm 6.1^\circ$  ( $c = 6.3$  мг/мл, хлороформ).

Пример 4.

2-{3-[[1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



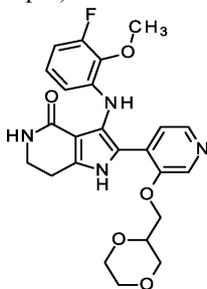
По аналогии с примером 1 4-[[3-[[1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил]метил]амино]-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-4, 120 мг, 239 мкмоль) использовали для получения после нагревания в течение 25 часов и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 25.7 мг (выход 21%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.57 (m, 4H), 3.66 - 3.89 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.98 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.20 (m, 1H), 4.28 (dd, 1H), 6.00 (d, 1H), 6.45 - 6.54 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 7.16 (br s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.92$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 469$  [M+H] $^+$ .

Пример 5.

2-{3-[[1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 4 соединение (26 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 11 мг, при  $R_t = 8.2 - 9.1$  мин, выход 10%) и энантиомера 2 (12 мг, при  $R_t = 9.7 - 10.7$  мин, см. пример 6).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Cellulose SB 5 мк, 250×30 мм; элюент А: МТВЕ + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: ацетонитрил; градиент: 2-60% В в течение 20 мин; поток 50 мл/мин; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

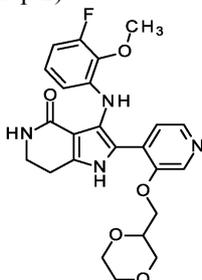
Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Cellulose SB 3 мк, 100×4.6 мм; элюент А: МТВЕ + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: ацетонитрил; градиент: 2-60% В в течение 7 мин, поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4.34$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -0.5^\circ \pm 0.87^\circ$  ( $c = 7.5$  мг/2 мл, метанол).

Пример 6.

2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



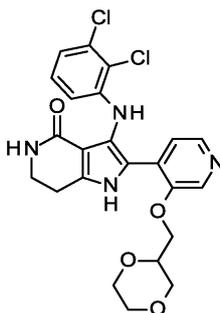
Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 4. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 5) приводило к получению 12 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 9.7 - 10.7$  мин, выход 11%).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 5):  $R_t = 5.11$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -0.1^\circ \pm 0.89^\circ$  ( $c = 6.3$  мг/3 мл, метанол).

Пример 7.

3-(2,3-дихлоранилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



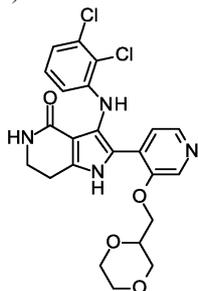
По аналогии с примером 1 N-(2,3-дихлорфенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-7, 110 мг, 210 мкмоль) использовали для получения после нагревания в течение 25 часов и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 34.6 мг (выход 32%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.86 (br t, 2H), 3.35 - 3.45 (m, 3H), 3.47 - 3.56 (m, 1H), 3.65 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.88 (m, 2H), 3.93 - 4.04 (m, 1H), 4.06 - 4.20 (m, 2H), 6.27 (dd, 1H), 6.83 - 6.91 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.21 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.01$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 489$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 8.

3-(2,3-дихлоранилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 7 соединение (27 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 10 мг) и энантиомера 2 (12 мг, см. пример 9).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Labomatic HD5000, Labocord-5000; Gilson GX-241, Labcol Vario 4000; колонка: Cellulose SB 5 мк, 250×30 мм; элюент А: МТВЕ + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: ацетонитрил; градиент: 2-60% В в течение 20 мин; поток 50 мл/мин; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

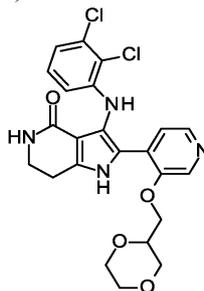
Прибор: Agilent HPLC 1260; колонка: Cellulose SB 3 мк, 100×4.6 мм; элюент А: МТВЕ + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: ацетонитрил; градиент: 2-60% В в течение 7 мин, поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5.11$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 1.4^\circ \pm 0.69^\circ$  ( $c = 5.8$  мг/2 мл, метанол).

Пример 9.

3-(2,3-дихлоранилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



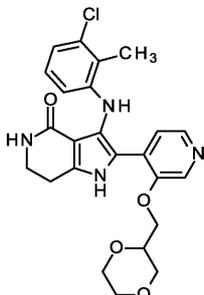
Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 7. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 8) приводило к получению 12 мг указанного в заголовке соединения.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 8):  $R_t = 6.74$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -14.9^\circ \pm 3.16^\circ$  ( $c = 5.6$  мг/мл, метанол).

Пример 10.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-{3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



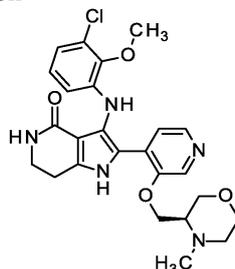
По аналогии с примером 1 N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[(3-[(1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-10, 180 мг, 358 мкмоль) использовали для получения после нагревания в течение 25 часов и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 12.1 мг (выход 7%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.35 (s, 3H), 2.86 (br t, 2H), 3.37 - 3.47 (m, 3H), 3.55 (br dd, 1H), 3.67 - 3.85 (m, 3H), 3.89 (br d, 1H), 4.01 (br dd, 1H), 4.08 - 4.18 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 6.71 - 6.80 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 11.05 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.02$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 469$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 11.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-[(3R)-4-метилморфолин-3-ил]метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



По аналогии с примером 1 N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-11, 82 мг, 139 мкмоль) использовали для получения после нагревания в течение 17 часов и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 11 мг (выход 15%) указанного в заголовке соединения.

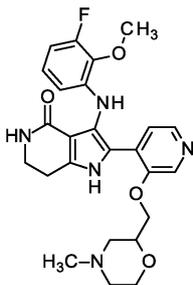
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 11.51 - 12.57 (m, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.71 (br d, 2H), 6.15 (dd, 1H), 4.40 (br s, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.85 (br s, 1H), 3.60 (br d, 3H), 3.40 - 3.51 (m, 3H), 3.01 (br s, 1H), 2.74 - 2.96 (m, 3H), 2.22 - 2.43 (m, 2H).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.55 мин; МС (ESI положит.): m/z = 498.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = -82.0° +/- 0.41° (c = 5.8 мг/мл, метанол).

Пример 12.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



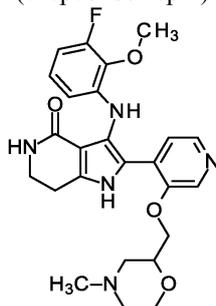
3-(3-Фтор-2-метоксианилино)-2-(3-гидроксипиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (промежуточное соединение 12, 150 мг, 407 мкмоль) растворяли в диоксане (4.8 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном. Затем добавляли (трибутилфосфаниден)ацетонитрил (384 мкл, 1.5 ммоль, CAS 157141-27-0) и (4-метилморфолин-2-ил)метанол (CAS 40987-46-0, 80.0 мг, 610 мкмоль), и смесь перемешивали при 50°C в течение 30 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли насыщ. раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу фильтровали через гидрофобный фильтр, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 1% В, 0.50 - 27.40 мин 1 - 50% В) с получением 16.2 мг указанного в заголовке соединения (выход 8%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.50 (ddd, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.88 - 4.00 (m, 5H), 3.67 (td, 1H), 3.37 - 3.47 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.66 - 2.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (td, 1H), 1.91 (t, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.92 мин; МС (ESI положит.): m/z = 482.3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 12 соединение (19 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 6 мг, при R<sub>t</sub> = 6.7 - 8.7 мин, выход 3%) и энантиомера 2 (7 мг, при R<sub>t</sub> = 8.9 - 11.9 мин, см. пример 14).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 250×20; элюент А: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 93% А + 7% В; поток 20 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

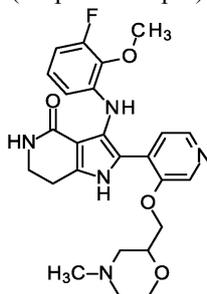
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 100×4.6; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина (99%); элюент В: этанол; изократический режим: 90% А + 10% В, поток 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub> = 2.91 мин.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.64 (td, 1H), 6.50 (t, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.89 - 3.99 (m, 5H), 3.67 (td, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.61 - 2.71 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.98 - 2.16 (m, 1H), 1.91 (t, 1H).

Пример 14.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



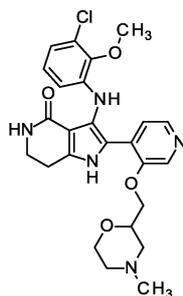
Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 12. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 13) приводило к получению 7 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t$  = 8.9 - 11.9 мин, выход 3%).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 13):  $R_t$  = 3.70 мин.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 11.05 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.02 (br d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.59 - 6.70 (m, 1H), 6.50 (br t, 1H), 6.01 (br d, 1H), 4.34 (br dd, 1H), 4.15 (br dd, 1H), 3.86 - 4.00 (m, 5H), 3.60 - 3.74 (m, 1H), 3.40 - 3.48 (m, 2H), 2.85 (br t, 2H), 2.77 (br d, 1H), 2.63 - 2.70 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 1.91 (br t, 1H).

Пример 15.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



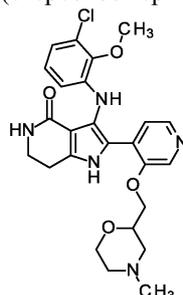
По аналогии с примером 1 N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-15, 74.0 мг, 139 мкмоль) использовали для получения после нагревания в течение 18 часов и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 24.1 мг (чистота 90%, выход 31%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.86 - 1.95 (t, 1H), 2.00 - 2.09 (td, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.66 (br d, 1H), 2.73 - 2.81 (br d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.61 - 3.73 (td, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.91 - 4.02 (m, 2H), 4.16 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.15 (t, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 0.97 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 498  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 16.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 15 соединение (24.1 мг) разделяли на энантиомеры с помощью пре-

паративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 8 мг, при  $R_t = 17.4 - 21.8$ , выход 11%) и энантиомера 2 (7 мг, при  $R_t = 12.5 - 14.5$  мин, см. пример 17).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralpak IF 5 мк, 250×30; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

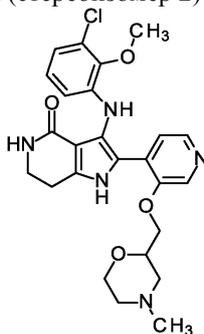
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralpak IF 3 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4.55$  мин.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.232 (1.95), 1.259 (0.49), 1.888 (0.59), 1.914 (1.04), 1.941 (0.65), 2.016 (0.40), 2.037 (0.73), 2.045 (0.70), 2.065 (0.49), 2.206 (9.36), 2.327 (0.42), 2.518 (1.60), 2.523 (1.15), 2.540 (16.00), 2.646 (0.75), 2.670 (0.96), 2.673 (0.98), 2.758 (0.81), 2.787 (0.77), 2.841 (1.13), 2.858 (2.36), 2.876 (1.27), 3.405 (0.89), 3.410 (0.98), 3.422 (1.69), 3.428 (1.67), 3.439 (0.85), 3.445 (0.77), 3.638 (0.41), 3.644 (0.49), 3.666 (0.89), 3.672 (0.89), 3.694 (0.54), 3.700 (0.52), 3.883 (15.90), 3.933 (0.86), 3.952 (0.89), 3.960 (1.15), 3.976 (0.47), 3.983 (0.40), 4.137 (0.82), 4.154 (0.74), 4.163 (1.02), 4.179 (0.84), 4.315 (0.97), 4.324 (1.01), 4.341 (0.80), 4.349 (0.72), 6.139 (1.35), 6.151 (2.23), 6.163 (1.38), 6.681 (4.49), 6.692 (3.40), 6.694 (3.35), 7.163 (1.58), 7.274 (1.81), 7.287 (1.83), 7.533 (3.41), 8.021 (1.20), 8.034 (1.14), 8.402 (1.87), 11.066 (1.70).

Пример 17.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)

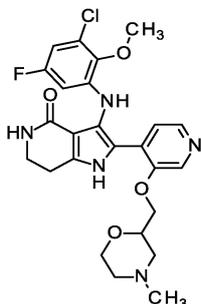


Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 15. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 16) приводило к получению 7 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 12.5 - 14.5$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 16):  $R_t = 2.93$  мин.

Пример 18.

3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



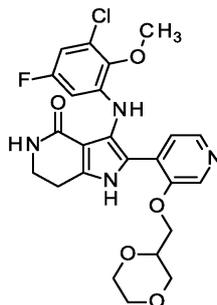
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-((3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-18, 166 мг, 302 мкмоль) в качестве исходного вещества, 13.0 мг (чистота 95%, выход 8%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.88 (t, 1H), 1.93 - 2.05 (dt, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.60 - 2.66 (d, 1H), 2.70 - 2.77 (d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.48 (m, 2H), 3.56 - 3.68 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (br d, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.27 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.00$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 516$  [M+H] $^+$ .

## Пример 19.

3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



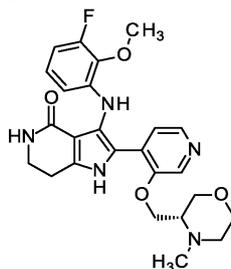
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-5-фтор-2-метоксифенил)-4-[[3-{{1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил]метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-19, 160 мг, 298 мкмоль) в качестве исходного вещества; 3.90 мг (чистота 90%, выход 2%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.86 (t, 2H), 3.37 - 3.45 (m, 3H), 3.47 - 3.61 (m, 1H), 3.62 - 3.77 (m, 3H), 3.77 - 3.87 (m, 6H), 3.94 - 4.01 (m, 1H), 4.07 - 4.20 (m, 1H), 4.24 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.60-7.66 (d, 1H), 8.11 (brd, 1H), 8.42 (s, 1H), 11.19 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t$  = 1.01 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Пример 20.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



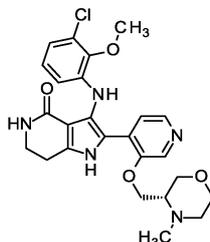
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-[[3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил]метил]амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-20, 102 мг, 197 мкмоль) в качестве исходного вещества; 27.9 мг (чистота 90%, выход 26%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 10% В, 0.50 - 6.00 мин 10 - 50% В).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.51 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 482  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.274 (13.29), 2.304 (1.76), 2.318 (0.55), 2.404 (0.46), 2.426 (0.88), 2.434 (0.91), 2.449 (0.43), 2.454 (0.88), 2.458 (1.03), 2.463 (1.43), 2.468 (1.37), 2.473 (1.55), 2.518 (5.99), 2.523 (4.32), 2.775 (0.40), 2.798 (0.70), 2.815 (1.49), 2.822 (0.88), 2.832 (0.91), 2.841 (1.16), 2.858 (0.79), 2.908 (1.13), 2.938 (1.00), 3.294 (0.43), 3.406 (0.64), 3.423 (1.46), 3.429 (1.19), 3.438 (1.37), 3.453 (0.58), 3.459 (0.55), 3.546 (1.13), 3.573 (1.76), 3.589 (1.13), 3.594 (1.22), 3.600 (1.28), 3.618 (0.61), 3.816 (0.94), 3.840 (1.83), 3.847 (1.95), 3.868 (1.06), 3.875 (0.97), 3.938 (16.00), 3.951 (2.07), 4.374 (1.67), 4.386 (2.71), 4.414 (0.46), 6.011 (1.89), 6.031 (1.89), 6.514 (1.03), 6.518 (0.97), 6.535 (1.28), 6.539 (1.34), 6.541 (1.19), 6.545 (0.94), 6.562 (1.19), 6.565 (1.06), 6.655 (0.97), 6.670 (1.03), 6.675 (1.70), 6.691 (1.55), 6.696 (0.82), 6.711 (0.67), 7.176 (2.07), 7.310 (3.71), 7.323 (3.68), 7.514 (0.43), 7.527 (0.52), 7.533 (0.58), 7.601 (4.56), 7.977 (5.29), 7.990 (4.50), 8.067 (0.61), 8.080 (0.55), 8.358 (6.27), 8.439 (0.73), 12.011 (2.13).

## Пример 21.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



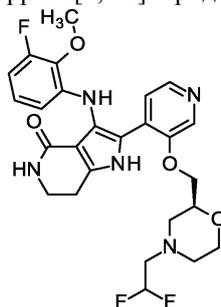
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3S)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-21, 99.5 мг, 187 мкмоль) в качестве исходного вещества, 4.70 мг (чистота 98%, выход 5%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 10% В, 0.50 - 6.00 мин 10 - 50% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.232 (0.45), 2.276 (9.36), 2.426 (0.63), 2.434 (0.67), 2.456 (0.51), 2.464 (0.76), 2.472 (0.79), 2.518 (1.95), 2.523 (1.26), 2.539 (9.95), 2.806 (0.54), 2.823 (1.37), 2.841 (1.19), 2.860 (0.60), 2.910 (0.85), 2.940 (0.76), 3.408 (0.49), 3.425 (1.12), 3.431 (0.95), 3.441 (1.04), 3.454 (0.49), 3.460 (0.44), 3.544 (0.71), 3.572 (1.31), 3.588 (0.84), 3.594 (0.92), 3.599 (0.96), 3.617 (0.47), 3.817 (0.72), 3.841 (1.23), 3.847 (1.34), 3.868 (0.69), 3.875 (0.63), 3.912 (16.00), 3.924 (0.49), 4.376 (1.24), 4.387 (2.11), 6.151 (1.35), 6.162 (2.22), 6.175 (1.39), 6.718 (3.50), 6.720 (3.93), 6.731 (4.23), 7.179 (1.54), 7.299 (2.18), 7.312 (2.21), 7.614 (3.34), 7.983 (1.76), 7.995 (1.68), 8.362 (2.68), 12.027 (1.61).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.54 мин; МС (ESI положит.): m/z = 498 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 22.

2-(3-{{(2S)-4-(2,2-дифторэтил)морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



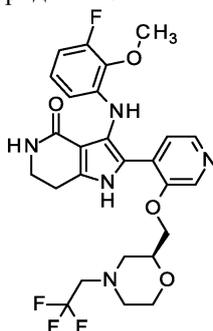
3-(3-Фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (промежуточное соединение 22, 50.0 мг, 107 мкмоль) растворяли в ДМФА (1.6 мл), добавляли триэтиламин (89 мкл, 640 мкмоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (64 мкл, 480 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В) с получением 11.3 мг (чистота 90%, выход 18%) целевого соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.24 (t, 1H), 2.34 - 2.40 (dd, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.78 - 2.81 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.85 - 2.90 (t, 2H), 2.90 - 2.97 (d, 1H), 3.38 - 3.47 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H), 3.89 - 3.92 (s, 3H), 3.92 - 4.03 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.97 - 6.02 (d, 1H), 6.02 - 6.34 (tt, 1H), 6.47 - 6.54 (m, 1H), 6.64 (td, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.03 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.04 мин; МС (ESI положит.): m/z = 532 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 23.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 22, с 3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (промежуточное соединение 22, 35.0 мг, 74.9 мкмоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонатом (CAS 6226-25-1, 16 мкл, 110 мкмоль) в качестве исходных веществ, 11.9 мг (чистота 95%, выход 27%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

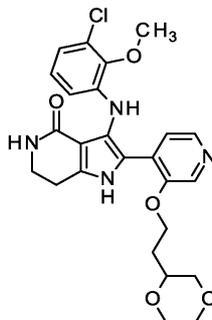
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.231 (0.47), 1.264 (0.47), 2.326 (2.22), 2.331 (1.58), 2.359 (0.93), 2.387 (1.69), 2.414 (1.15), 2.518 (7.61), 2.522 (5.31), 2.668 (2.30), 2.673 (1.58), 2.805 (1.18), 2.836 (2.55), 2.853 (3.44), 2.870 (1.79), 2.936 (1.26), 2.964 (1.11), 3.196 (0.54), 3.205 (0.61), 3.221 (1.54), 3.230 (1.58), 3.247 (1.51), 3.255 (1.47), 3.271 (0.61), 3.281 (0.54), 3.400 (1.26), 3.406 (1.33), 3.417 (2.37), 3.423

(2.26), 3.434 (1.15), 3.440 (1.08), 3.654 (0.54), 3.660 (0.65), 3.674 (0.72), 3.683 (1.18), 3.688 (1.15), 3.711 (0.68), 3.912 (16.00), 3.934 (1.11), 3.966 (1.11), 3.983 (0.72), 3.999 (0.75), 4.008 (0.65), 4.157 (1.04), 4.174 (1.00), 4.183 (1.51), 4.199 (1.22), 4.277 (1.40), 4.286 (1.36), 4.303 (1.04), 4.312 (0.86), 5.989 (1.94), 6.010 (1.97), 6.472 (0.86), 6.475 (0.86), 6.493 (1.26), 6.497 (1.26), 6.502 (0.93), 6.520 (1.18), 6.523 (1.04), 6.611 (0.90), 6.626 (1.04), 6.632 (1.54), 6.647 (1.51), 6.652 (0.75), 6.668 (0.65), 7.161 (2.22), 7.278 (3.52), 7.291 (3.55), 7.535 (4.77), 8.018 (4.38), 8.030 (4.02), 8.391 (6.17), 11.018 (2.48).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.09$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 550$   $[M+H]^+$ .

Пример 24.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[2-(4-диоксан-2-ил)этоксипиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



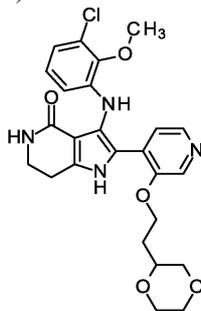
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[(3-[2-(1,4-диоксан-2-ил)этоксипиридин-4-ил]метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-24, 105 мг, 197 мкмоль) в качестве исходного вещества, 43.5 мг (чистота 95%, выход 42%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 7).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.817 (0.39), 1.834 (1.18), 1.849 (1.57), 1.861 (1.08), 1.876 (0.49), 2.518 (3.04), 2.522 (2.06), 2.673 (0.59), 2.833 (0.88), 2.846 (1.87), 2.863 (0.98), 3.204 (0.88), 3.231 (1.47), 3.260 (1.08), 3.312 (1.28), 3.396 (1.67), 3.408 (2.16), 3.413 (2.16), 3.426 (1.28), 3.456 (1.18), 3.462 (1.08), 3.484 (0.98), 3.490 (0.98), 3.521 (0.79), 3.525 (0.88), 3.549 (1.08), 3.554 (1.18), 3.582 (0.69), 3.625 (1.28), 3.648 (1.37), 3.668 (2.45), 3.678 (0.98), 3.693 (1.37), 3.716 (1.28), 3.745 (0.98), 3.858 (16.00), 4.226 (1.37), 4.241 (2.94), 4.257 (1.37), 6.103 (1.47), 6.115 (2.06), 6.127 (1.47), 6.640 (5.60), 6.650 (3.63), 7.108 (1.77), 7.287 (2.65), 7.299 (2.75), 7.458 (3.93), 8.020 (3.04), 8.033 (2.85), 8.350 (4.32), 11.191 (1.96).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.68$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 499$   $[M+H]^+$ .

Пример 25.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[2-(4-диоксан-2-ил)этоксипиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 24 соединение (40 мг) разделяли на энантимеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 18.0 мг, при  $R_t = 18.8 - 21.3$  мин, чистота 96%) и энантиомера 2 (17 мг, при  $R_t = 21.7 - 24.5$  мин, см. пример 26).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил + 0.1 об.% диэтиламина; градиент: 0-20 мин 2-60% В; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; градиент: 0-7 мин 2-60% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4.94$  мин.

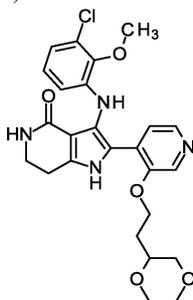
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -1.6^\circ \pm 1.63^\circ$  ( $c = 2.8$  мг/мл в метаноле).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.] = 1.835 (1.01), 1.851 (1.31), 1.862 (0.93), 1.877 (0.41), 2.518

(1.52), 2.522 (0.99), 2.834 (0.77), 2.846 (1.61), 2.852 (1.47), 2.864 (0.82), 2.869 (0.80), 3.205 (0.76), 3.231 (1.30), 3.235 (1.27), 3.261 (0.85), 3.391 (0.83), 3.397 (0.91), 3.408 (1.57), 3.415 (1.62), 3.430 (0.98), 3.457 (0.99), 3.463 (1.01), 3.485 (0.84), 3.491 (0.79), 3.522 (0.72), 3.527 (0.76), 3.551 (0.96), 3.556 (1.07), 3.584 (0.57), 3.624 (1.00), 3.649 (1.11), 3.654 (1.11), 3.671 (1.96), 3.680 (0.81), 3.687 (0.53), 3.695 (1.23), 3.718 (1.09), 3.723 (1.01), 3.747 (0.79), 3.859 (16.00), 4.227 (1.22), 4.242 (2.58), 4.258 (1.21), 6.105 (1.40), 6.118 (1.81), 6.129 (1.46), 6.641 (5.45), 6.651 (3.33), 6.654 (3.12), 7.110 (1.60), 7.288 (2.35), 7.300 (2.36), 7.306 (0.49), 7.462 (3.57), 8.023 (2.38), 8.035 (2.27), 8.353 (3.43), 11.186 (1.77).

Пример 26.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[2-(4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



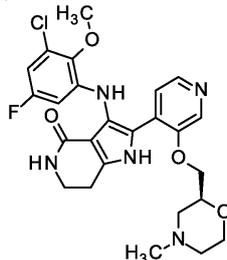
Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 24. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 25) приводило к получению 25 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 21.7 - 24.5$  мин, выход 19%).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 25):  $R_t = 5.49$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 2.5^\circ \pm 1.93^\circ$  ( $c = 2,7$  мг/мл в метаноле).

Пример 27.

3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



3-(3-Хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (промежуточное соединение 27, 24.0 мг, 47.8 мкмоль) растворяли в метаноле (650 мкл), добавляли формальдегид (7.2 мкл, чистота 37%, 96 мкмоль) и уксусную кислоту (2.7 мкл, 48 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 15 мин при КТ. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15.2 мг, 71.7 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь разбавляли метанолом, фильтровали через SCX колонку и промывали метанолом и аммиаком (7 М в метаноле). Фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 9, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В) с получением 17.3 мг (чистота 95%, выход 61%) указанного в заголовке соединения в виде его формиатной соли.

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.01$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 516$   $[M+H]^+$ .

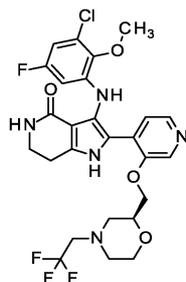
$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 2.189 (13.49), 2.330 (5.06), 2.729 (5.60), 2.861 (7.86), 3.348 (16.00), 3.419 (15.57), 3.624 (4.81), 3.830 (14.46), 3.908 (6.49), 7.633 (4.30), 8.098 (4.59), 8.146 (8.39).

Формиат 3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-[3-{{(2S)-4-метилморфолин-4-ий-2-ил}метокси}4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло [3,2-с]пиридин-4-она растворяли в ДХМ и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и соляным раствором с получением 9.00 мг (чистота 90%, выход 33%) целевого соединения в виде свободного основания.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.] = 1.79 - 1.96 (t, 1H), 1.97 - 2.05 (td, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.63 (br d, 1H), 2.71 - 2.82 (br d, 1H), 2.86 (t, 2H), 3.43 (td, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.87 - 4.01 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 5.85 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 8.07 - 8.12 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.18 (s, 1H).

Пример 28.

3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(2S)-4-(2,2,2-трифторэтил)морфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



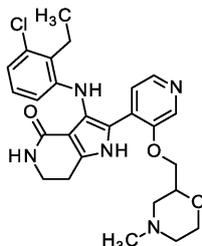
Используя метод, аналогичный описанному для примера 22, с 3-(3-хлор-5-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{[(2S)-морфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (промежуточное соединение 27, 25.0 мг, 49.8 мкмоль) и 2,2,2- трифторэтилтрифторметансульфонатом (CAS 6226-25-1, 11 мкл, 75 мкмоль) в качестве исходных веществ, 15.1 мг (чистота 95%, выход 49%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.35 (t, 1H), 2.77 - 2.95 (m, 4H), 3.21 (dd, 2H), 3.42 (td, 2H), 3.60 - 3.69 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 - 4.01 (m, 2H), 4.14 - 4.28 (m, 2H), 5.84 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.62 - 7.66 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.43 (s, 1H), 11.16 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.19 мин; МС (ESI положит.): m/z = 584 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 29.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-{{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



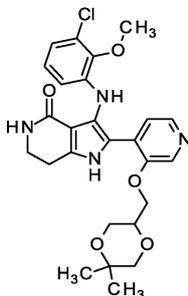
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-[[{3-[(4-метилморфолин-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-29, 300 мг, 566 мкмоль) в качестве исходного вещества, 3.00 мг (чистота 85%, выход 1%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 0.851 (0.47), 1.210 (0.41), 1.230 (2.24), 1.352 (0.41), 2.206 (1.49), 2.331 (2.92), 2.336 (1.36), 2.518 (16.00), 2.522 (10.31), 2.539 (1.02), 2.673 (3.05), 2.678 (1.42), 2.864 (0.41), 6.728 (0.41), 6.735 (0.47), 7.188 (0.47), 7.201 (0.47), 7.962 (0.54), 7.975 (0.47), 8.365 (0.68).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.07 мин; МС (ESI положит.): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 30.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[[{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}метил)амино]-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-30, 55.0 мг, 101 мкмоль) в качестве исходного вещества, 28.00 мг (чистота 98%, выход 53%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

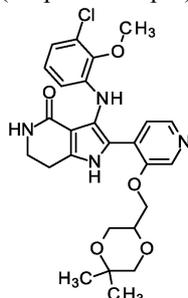
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.066 (9.57), 1.234 (8.81), 2.074 (0.42), 2.326 (1.06), 2.331 (0.74), 2.518 (3.90), 2.522 (2.65), 2.668 (1.04), 2.673 (0.76), 2.819 (1.08), 2.837 (2.21), 2.853 (1.18), 3.398 (1.96), 3.409 (1.62), 3.416 (1.61), 3.427 (2.05), 3.580 (0.57), 3.588 (0.65), 3.609 (1.17), 3.618 (1.13), 3.629 (1.85), 3.654 (1.43), 3.657 (1.70), 3.679 (1.32), 3.709 (0.74), 3.868 (16.00), 3.894 (0.49), 3.902 (0.53), 3.910

(0.64), 3.918 (0.58), 3.927 (0.42), 4.155 (0.76), 4.171 (0.72), 4.181 (1.01), 4.198 (0.88), 4.295 (0.97), 4.304 (0.99), 4.322 (0.76), 4.330 (0.67), 6.143 (1.40), 6.155 (1.71), 6.167 (1.40), 6.653 (0.46), 6.663 (5.26), 6.673 (3.14), 6.676 (2.88), 7.138 (1.48), 7.270 (2.51), 7.283 (2.51), 7.475 (3.39), 8.033 (3.36), 8.045 (2.98), 8.404 (4.26), 11.073 (1.66).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 513 [M+H]^+$ .

Пример 31.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 30 соединение (26.3 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 11.00 мг, при  $R_t = 10.7 - 13.4$  мин) и энантиомера 2 (10 мг, при  $R_t = 14.0 - 19.9$  мин, см. пример 32).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 250×20; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 20 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

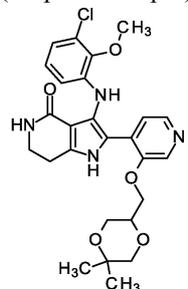
Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6.72$  мин.

Пример 32.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)

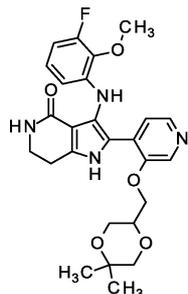


Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 30. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 31) приводило к получению 10 мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 14.0 - 19.9$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 31):  $R_t = 10.04$  мин.

Пример 33.

2-(3-{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



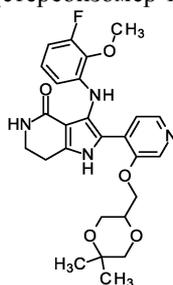
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с 4-[[3-[[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил)метил]амино]-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-

3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-33, 125 мг, 236 мкмоль) в качестве исходного вещества, 15.00 мг (чистота 80%, выход 10%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 7).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.068 (15.53), 1.236 (15.37), 2.517 (2.98), 2.522 (2.00), 2.817 (1.52), 2.834 (3.10), 2.851 (1.65), 2.903 (0.47), 2.921 (0.89), 2.936 (0.48), 3.402 (2.87), 3.408 (2.55), 3.415 (2.29), 3.431 (3.39), 3.580 (0.97), 3.588 (1.12), 3.609 (2.52), 3.618 (2.17), 3.633 (3.03), 3.651 (2.10), 3.661 (2.34), 3.677 (2.32), 3.706 (1.26), 3.900 (16.00), 3.917 (5.39), 3.933 (0.80), 3.942 (0.71), 4.147 (1.18), 4.163 (1.12), 4.173 (1.56), 4.189 (1.34), 4.294 (1.63), 4.302 (1.37), 4.320 (1.26), 4.329 (0.93), 4.769 (0.55), 4.780 (0.55), 4.787 (0.58), 4.797 (0.52), 5.696 (0.85), 5.759 (1.92), 5.985 (0.55), 6.000 (1.88), 6.020 (1.84), 6.455 (0.97), 6.476 (1.43), 6.479 (1.49), 6.503 (1.30), 6.597 (0.86), 6.612 (1.11), 6.618 (1.49), 6.625 (0.60), 6.633 (1.47), 6.638 (0.71), 6.653 (0.62), 7.141 (2.11), 7.277 (3.15), 7.289 (3.21), 7.297 (1.00), 7.479 (4.43), 7.531 (1.26), 8.030 (3.74), 8.042 (3.54), 8.399 (6.35), 11.053 (2.30), 11.085 (0.73).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.71 мин; МС (ESI положит.): m/z = 497 [M+H]<sup>+</sup>.

2-(3-{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 33 соединение (15.0 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 5.00 мг, при R<sub>t</sub> = 10.9 - 13.1 мин, выход 32%) и энантиомера 2 (4 мг, при R<sub>t</sub> = 13.5 - 18.3 мин, см. пример 34).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 250×20; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 20 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

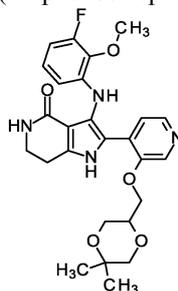
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub> = 6.58 мин.

Оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = 2.6° +/- 1.66° (с = 2,3 мг/мл в метаноле).

Пример 34.

2-(3-{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 33. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 33) приводило к получению 4 мг указанного в заголовке соединения (при R<sub>t</sub> = 13.5 - 18.3 мин, выход 24%).

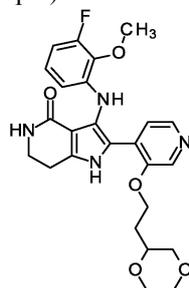
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 33): R<sub>t</sub> = 9.21 мин.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.046 (0.67), 1.068 (13.52), 1.108 (0.86), 1.185 (0.55), 1.236 (13.07), 1.259 (0.64), 2.084 (0.44), 2.331 (0.49), 2.518 (2.88), 2.523 (1.93), 2.673 (0.47), 2.817 (1.52), 2.834 (3.11), 2.851 (1.67), 3.403 (2.57), 3.409 (2.57), 3.416 (2.39), 3.431 (2.89), 3.581 (0.83), 3.589 (0.95), 3.611 (1.68), 3.618 (1.66), 3.633 (2.61), 3.652 (1.72), 3.661 (2.23), 3.678 (1.86), 3.707 (1.00), 3.901 (16.00), 3.917 (1.07), 3.926 (0.91), 3.934 (0.65), 3.943 (0.58), 4.148 (1.01), 4.165 (0.96), 4.174 (1.36), 4.190 (1.18), 4.294 (1.36), 4.303 (1.36), 4.320 (1.03), 4.329 (0.91), 6.000 (1.83), 6.021 (1.91), 6.455 (0.83), 6.459 (0.87), 6.476 (1.19), 6.480 (1.27), 6.486 (0.94), 6.503 (1.10), 6.506 (1.01), 6.597 (0.86), 6.612 (1.01), 6.618 (1.47), 6.633

(1.44), 6.638 (0.75), 6.654 (0.61), 7.141 (2.15), 7.277 (2.70), 7.290 (2.68), 7.479 (4.53), 8.030 (2.67), 8.043 (2.48), 8.400 (4.07), 11.054 (2.33).

Пример 35.

2-(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с 4-{{(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)метил)амино}-N-(3-фтор-2-метоксифенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-35, 130 мг, 252 мкмоль) в качестве исходного вещества, 30.0 мг (чистота 90%, выход 22%) указанного в заголовке рацемического соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 7).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.229 (0.48), 1.827 (0.71), 1.843 (1.74), 1.859 (2.06), 1.869 (1.50), 1.885 (0.63), 2.331 (0.40), 2.517 (2.30), 2.522 (1.50), 2.539 (4.51), 2.669 (0.55), 2.673 (0.48), 2.831 (1.19), 2.842 (2.22), 2.848 (2.06), 2.858 (1.19), 2.865 (1.11), 3.162 (1.27), 3.174 (0.71), 3.207 (1.35), 3.233 (2.14), 3.236 (2.14), 3.262 (1.58), 3.406 (4.44), 3.412 (3.88), 3.428 (2.22), 3.456 (1.90), 3.462 (1.82), 3.484 (1.50), 3.490 (1.50), 3.522 (1.27), 3.527 (1.35), 3.550 (1.66), 3.556 (1.90), 3.578 (0.95), 3.583 (1.27), 3.624 (2.22), 3.651 (2.14), 3.671 (3.25), 3.681 (1.50), 3.695 (2.22), 3.700 (1.98), 3.716 (2.06), 3.721 (1.98), 3.728 (1.35), 3.745 (1.50), 3.780 (0.71), 3.862 (0.95), 3.889 (16.00), 3.906 (1.19), 4.074 (0.71), 4.222 (2.14), 4.238 (3.96), 4.253 (1.82), 4.754 (0.55), 5.960 (1.98), 5.981 (1.98), 6.430 (0.95), 6.433 (0.95), 6.451 (1.43), 6.455 (1.43), 6.461 (0.95), 6.478 (1.19), 6.482 (1.11), 6.572 (0.95), 6.587 (1.11), 6.593 (1.58), 6.608 (1.58), 6.613 (0.79), 6.628 (0.63), 7.108 (2.30), 7.292 (2.77), 7.305 (2.77), 7.455 (4.67), 8.017 (2.61), 8.030 (2.46), 8.344 (4.04), 11.175 (2.46).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.63 мин; МС (ESI положит.): m/z = 483 [M+H]<sup>+</sup>.

Рацемический 2-(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (25.0 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 12.00 мг, при R<sub>t</sub> = 15.1 - 17.0 мин) и энантиомера 2 (4 мг, при R<sub>t</sub> = 19.8 - 26.8 мин, см. пример 36).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralpak IF 5 мк, 250×30; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

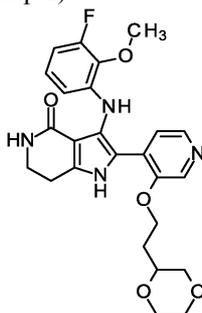
Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralpak IF 3 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ: R<sub>t</sub> = 4.68 мин.

Оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = -12.9° +/- 1.72° (с = 1,4 мг/мл в метаноле).

Пример 36.

2-(3-{2-[1,4-диоксан-2-ил]этокси}пиридин-4-ил)-3-(3-фтор-2-метоксианилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 35. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 35) приводило к получению 4

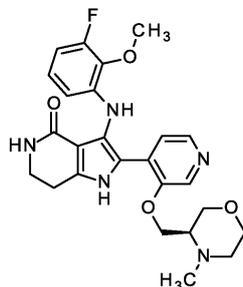
мг указанного в заголовке соединения (при  $R_t = 19.8 - 26.8$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 35):  $R_t = 6.58$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -21.4^\circ \pm 1.94^\circ$  ( $c = 1,3$  мг/мл в метаноле).

Пример 37.

3-(3-фтор-2-метоксианилино)-2-(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



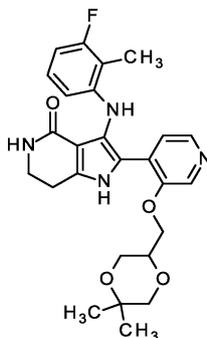
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-фтор-2-метоксифенил)-4-{{(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси}пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-37, 130 мг, 252 мкмоль) в качестве исходного вещества, 35.00 мг (чистота 92%, выход 27%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 7).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.277 (13.00), 2.292 (1.54), 2.307 (0.96), 2.324 (0.70), 2.329 (0.89), 2.334 (0.66), 2.407 (0.69), 2.428 (1.27), 2.435 (1.36), 2.520 (2.98), 2.525 (1.88), 2.667 (0.63), 2.671 (0.83), 2.676 (0.62), 2.777 (0.67), 2.801 (0.82), 2.818 (1.61), 2.825 (0.99), 2.835 (1.02), 2.844 (1.23), 2.860 (0.82), 2.911 (1.23), 2.940 (1.09), 3.388 (0.53), 3.408 (0.96), 3.425 (1.66), 3.431 (1.41), 3.441 (1.54), 3.455 (0.69), 3.548 (1.12), 3.576 (1.89), 3.592 (1.35), 3.597 (1.35), 3.602 (1.33), 3.621 (0.70), 3.626 (0.70), 3.783 (1.37), 3.785 (1.33), 3.818 (1.11), 3.843 (1.97), 3.849 (2.06), 3.870 (1.11), 3.878 (0.99), 3.941 (16.00), 3.954 (1.12), 4.078 (0.56), 4.349 (0.43), 4.358 (0.42), 4.376 (1.85), 4.388 (2.91), 4.416 (0.47), 6.013 (1.90), 6.034 (1.91), 6.516 (0.95), 6.520 (0.92), 6.537 (1.27), 6.541 (1.33), 6.547 (0.95), 6.564 (1.12), 6.568 (1.03), 6.657 (0.94), 6.672 (1.04), 6.678 (1.61), 6.693 (1.51), 6.698 (0.80), 6.714 (0.65), 7.180 (2.21), 7.313 (3.72), 7.325 (3.57), 7.605 (4.51), 7.980 (4.40), 7.993 (4.17), 8.360 (6.21), 8.414 (0.59), 12.014 (2.24).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.51$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 482$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 38.

2-[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с 4-[[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]метиламино]-N-(3-фтор-2-метилфенил)-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-38, 190 мг, 369 мкмоль) в качестве исходного вещества, 30.2 мг (чистота 98%, выход 17%) указанного в заголовке соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 5.59 мин 15 - 51.7% В, 5.59 - 5.88 мин 51.7% В, 5.88 - 5.93 мин 51.7 - 52.1% В, 5.93 - 5.95 мин 52.1% В, 5.95 - 6.32 мин 52.1-55% В).

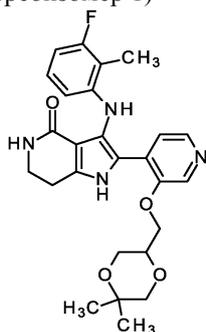
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.073 (16.00), 1.243 (14.37), 2.177 (9.43), 2.180 (9.37), 2.520 (3.20), 2.525 (2.30), 2.542 (0.63), 2.826 (1.74), 2.843 (3.73), 2.861 (2.01), 3.406 (3.15), 3.417 (2.63), 3.424 (2.71), 3.434 (3.36), 3.569 (0.91), 3.577 (1.10), 3.598 (1.87), 3.607 (1.84), 3.643 (4.40), 3.671 (4.37), 3.699 (1.24), 3.881 (0.69), 3.890 (0.81), 3.898 (1.03), 3.907 (0.94), 3.915 (0.67), 3.923 (0.65), 4.121 (1.26), 4.137 (1.17), 4.147 (1.71), 4.163 (1.45), 4.265 (1.62), 4.274 (1.65), 4.291 (1.24), 4.300 (1.11), 6.059 (2.34), 6.080 (2.42), 6.427 (1.06), 6.449 (1.94), 6.470 (1.21), 6.721 (0.73), 6.742 (1.51), 6.759 (1.47), 6.779 (0.63), 7.168 (2.42), 7.232 (4.19), 7.244 (4.24), 7.308 (4.82), 7.997 (5.22), 8.009 (4.80), 8.373 (6.80), 11.029 (2.61).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.74$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 481$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 39.

2-[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-

тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 38 соединение (30.2 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 10.00 мг,  $R_t = 30.4 - 36.0$  мин, выход 5%) и энантиомера 2 (9 мг,  $R_t = 45.9 - 51.7$  мин).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ: NPВ

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralpak IF 5 мк, 250×30; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 90% А + 10% В; поток: 50 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ: NPВ

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralpak IF 3 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 90% А + 10% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 11.60$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -6.4^\circ \pm 0.47^\circ$  ( $c = 6,2$  мг/мл в ДМСО).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 0.700 (5.10), 0.744 (1.84), 0.764 (1.85), 0.836 (0.93), 0.854 (1.20), 1.073 (15.11), 1.152 (5.69), 1.235 (8.54), 1.243 (16.00), 1.296 (2.78), 1.350 (0.95), 1.378 (0.62), 1.672 (0.88), 2.179 (9.59), 2.525 (2.28), 2.827 (1.75), 2.844 (3.61), 2.861 (1.95), 3.407 (3.22), 3.418 (2.68), 3.424 (2.72), 3.434 (3.38), 3.570 (0.86), 3.578 (1.00), 3.599 (1.76), 3.607 (1.71), 3.644 (4.10), 3.671 (4.05), 3.700 (1.09), 3.882 (0.67), 3.890 (0.80), 3.899 (1.00), 3.907 (0.92), 3.915 (0.66), 3.924 (0.61), 4.121 (1.09), 4.138 (1.06), 4.147 (1.50), 4.164 (1.30), 4.267 (1.44), 4.275 (1.48), 4.292 (1.11), 4.301 (1.01), 6.060 (2.24), 6.080 (2.31), 6.428 (1.04), 6.450 (1.90), 6.472 (1.17), 6.722 (0.70), 6.742 (1.49), 6.759 (1.45), 6.780 (0.58), 6.959 (0.44), 7.170 (2.40), 7.201 (0.51), 7.222 (0.55), 7.234 (1.95), 7.246 (1.95), 7.309 (4.47), 7.999 (1.12), 8.010 (1.08), 8.375 (1.57), 11.031 (2.61).

Пример 40.

3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он



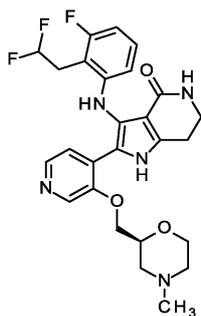
Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторфенил]-4-[[3-[[1,4-диоксан-2-ил]метокси]пиридин-4-ил]метил]амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-40, 19.5 мг, 36.3 мкмоль) в качестве исходного вещества, 3.80 мг (чистота 92%, выход 19%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 6.00 мин 30 - 70% В).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 2.86 (t, 2H), 3.22 - 3.30 (m, 1H), 3.39 - 3.48 (m, 3H), 3.50 - 3.58 (td, 1H), 3.67 - 3.93 (m, 5H), 3.97 - 4.06 (m, 1H), 4.09 - 4.18 (m, 1H), 4.25 - 4.31 (dd, 1H), 6.07 - 6.17 (d, 1H), 6.29 - 6.63 (q, 2H), 6.83 - 6.94 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 0.99$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 503$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 41.

3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-(3-[[2S]-4-метилморфолин-2-ил]метокси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



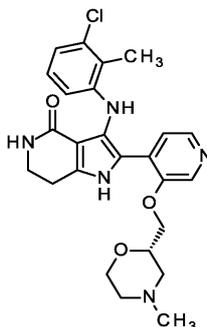
3-[2-(2,2-дифторэтил)-3-фторанилино]-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (промежуточное соединение 41, 22.0 мг, 43.9 мкмоль) суспендировали в MeOH и добавляли формальдегид (6.6 мкл, чистота 37%, раствор в воде, 88 мкмоль) и уксусную кислоту (2.5 мкл, 44 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли триацетоксигорбидрид натрия (13.9 мг, 65.8 мкмоль), и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь фильтровали через SCX колонку и промывали с помощью MeOH и аммиака (7М в MeOH). Аммиачный фильтрат упаривали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) с получением 8.8 мг (чистота 90%, выход 35%) указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 2.07 (m, 3H), 2.22 (s, 2H), 2.63 -2.83 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 3.27 - 3.31 (m, 1H), 3.35 - 3.38 (m, 1H), 3.42 (td, 2H), 3.68 (td, 1H), 3.91 - 4.00 (m, 2H), 4.12 - 4.19 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 6.29 - 6.64 (m, 1H), 6.89 (q, 1H), 7.07 - 7.14 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (t, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 11.07 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 0.98 мин; МС (ESI положит.): m/z = 516 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 42.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



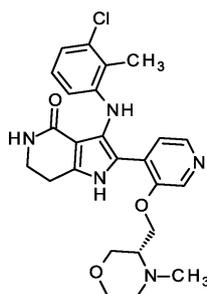
Используя метод, аналогичный описанному для примера 41, с 3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (промежуточное соединение 42, 18.0 мг, 38.5 мкмоль) в качестве исходного вещества, 10.9 мг (чистота 94%, выход 55%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.234 (0.45), 1.874 (1.12), 1.901 (1.88), 1.928 (1.19), 2.006 (0.51), 2.015 (0.63), 2.035 (1.18), 2.043 (1.18), 2.064 (0.68), 2.072 (0.56), 2.207 (15.79), 2.324 (0.67), 2.329 (0.91), 2.334 (0.71), 2.338 (0.45), 2.357 (16.00), 2.374 (1.16), 2.520 (2.98), 2.525 (1.85), 2.647 (1.22), 2.671 (1.61), 2.676 (1.69), 2.736 (1.32), 2.764 (1.23), 2.847 (1.67), 2.865 (3.57), 2.882 (1.86), 3.411 (1.24), 3.417 (1.33), 3.428 (2.40), 3.434 (2.36), 3.445 (1.17), 3.451 (1.06), 3.639 (0.62), 3.645 (0.95), 3.667 (1.35), 3.672 (1.38), 3.695 (0.78), 3.701 (0.66), 3.937 (1.97), 3.960 (1.51), 4.111 (1.22), 4.128 (1.10), 4.137 (1.63), 4.153 (1.36), 4.253 (1.46), 4.262 (1.52), 4.279 (1.14), 4.287 (1.03), 6.190 (1.81), 6.194 (1.78), 6.209 (1.99), 6.213 (1.81), 6.722 (0.90), 6.726 (1.25), 6.742 (3.67), 6.746 (2.96), 6.753 (2.81), 6.773 (2.59), 6.792 (0.84), 7.190 (2.30), 7.232 (3.39), 7.244 (3.38), 7.377 (4.48), 7.990 (3.43), 8.003 (3.19), 8.370 (5.23), 11.051 (2.53).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.52 мин; МС (ESI положит.): m/z = 482 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 43.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(3R)-4-метилморфолин-3-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



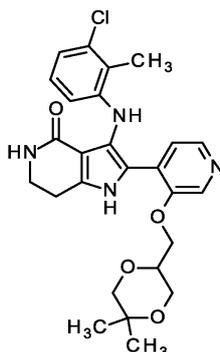
Используя метод, аналогичный описанному для примера 41, с 3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-((3R)-морфолин-3-ил)метокси)пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4H-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (30.0 мг, 64.1 мкмоль) в качестве исходного вещества, 7.0 мг (чистота 94%, выход 21%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 15% В, 0.50 - 6.00 мин 15 - 55% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = -0.002 (3.00), 0.879 (0.57), 2.085 (5.27), 2.272 (14.21), 2.318 (0.47), 2.382 (16.00), 2.397 (1.43), 2.423 (1.05), 2.431 (1.10), 2.460 (1.63), 2.518 (5.17), 2.523 (3.38), 2.660 (0.46), 2.810 (0.81), 2.828 (2.27), 2.845 (1.96), 2.864 (0.87), 2.909 (1.32), 2.938 (1.16), 3.411 (0.70), 3.428 (1.64), 3.435 (1.37), 3.444 (1.50), 3.464 (0.63), 3.540 (1.08), 3.568 (2.41), 3.595 (2.18), 3.620 (0.70), 3.818 (1.11), 3.844 (2.09), 3.864 (1.06), 3.872 (0.93), 4.357 (1.94), 4.368 (3.51), 4.395 (0.46), 6.209 (1.79), 6.212 (1.85), 6.228 (1.98), 6.232 (1.91), 6.756 (1.10), 6.760 (1.40), 6.776 (3.46), 6.779 (2.93), 6.793 (2.52), 6.813 (2.75), 6.833 (0.95), 7.200 (2.25), 7.250 (3.55), 7.263 (3.70), 7.431 (4.31), 7.946 (3.93), 7.958 (3.66), 8.338 (5.51), 12.003 (2.32).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.57 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 44.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-[3-((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он



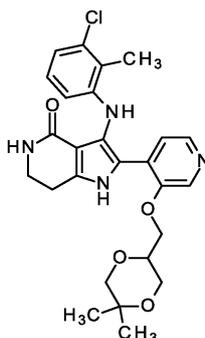
По аналогии с примером 1, N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[[3-((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1H-пиридин-5-карботиоамид (промежуточное соединение 6-44, 320 мг, 603 мкмоль) использовали для получения после перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-5.92 мин 15-54.2% В, 5.92 - 7.34 мин 54.2% В, 7.34 - 7.42 мин 54.2 - 55% В) 32 мг (чистота 98%, выход 10%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.072 (14.59), 1.241 (13.05), 2.325 (0.47), 2.329 (0.73), 2.344 (16.00), 2.520 (1.82), 2.525 (1.27), 2.671 (0.54), 2.828 (1.59), 2.845 (3.40), 2.862 (1.80), 3.402 (2.68), 3.417 (2.39), 3.423 (2.57), 3.431 (2.75), 3.565 (0.87), 3.574 (1.01), 3.595 (1.70), 3.603 (1.65), 3.640 (3.45), 3.668 (4.15), 3.697 (1.17), 3.872 (0.64), 3.880 (0.75), 3.888 (0.95), 3.897 (0.88), 3.905 (0.63), 3.914 (0.58), 4.122 (1.12), 4.139 (1.05), 4.149 (1.54), 4.165 (1.34), 4.254 (1.47), 4.263 (1.52), 4.281 (1.10), 4.289 (0.98), 6.196 (1.81), 6.199 (1.76), 6.215 (1.97), 6.218 (1.81), 6.705 (0.97), 6.709 (1.30), 6.725 (3.57), 6.729 (2.82), 6.738 (2.56), 6.757 (2.50), 6.778 (0.82), 7.165 (2.26), 7.230 (3.85), 7.243 (3.87), 7.323 (4.45), 8.004 (5.13), 8.016 (4.69), 8.374 (6.56), 11.049 (2.45).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t$  = 0.79 мин; МС (ESI положит.):  $m/z$  = 497  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 45.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-[3-((5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси)-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 44 соединение (32.0 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 15.50 мг,  $R_t = 12.1 - 14.2$  мин) и энантиомера 2 (12.6 мг,  $R_t = 14.5 - 19.0$  мин, см. пример 46).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ: POB

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 250×20; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: метанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 10 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ: POB

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 100×4.6; элюент А: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: метанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3.52$  мин.

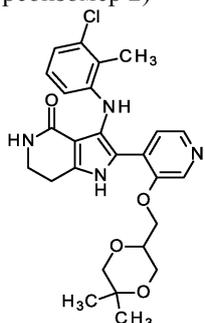
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 30.31^\circ \pm 1.05^\circ$  ( $c = 2,7$  мг/мл в хлороформе).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.050 (0.51), 1.070 (14.54), 1.119 (0.40), 1.137 (0.77), 1.155 (0.80), 1.190 (0.47), 1.239 (13.63), 2.085 (0.73), 2.318 (0.77), 2.323 (1.71), 2.327 (2.48), 2.332 (2.11), 2.342 (16.00), 2.518 (7.25), 2.523 (5.03), 2.660 (0.73), 2.665 (1.64), 2.669 (2.30), 2.673 (1.60), 2.679 (0.73), 2.825 (1.60), 2.842 (3.43), 2.859 (1.86), 3.306 (0.95), 3.399 (2.77), 3.415 (2.44), 3.421 (2.59), 3.429 (2.84), 3.563 (0.87), 3.572 (1.02), 3.592 (1.71), 3.601 (1.68), 3.638 (3.46), 3.665 (4.15), 3.695 (1.17), 3.869 (0.77), 3.878 (0.77), 3.886 (0.95), 3.894 (0.87), 3.903 (0.62), 3.911 (0.58), 4.120 (1.13), 4.137 (1.06), 4.147 (1.53), 4.163 (1.31), 4.252 (1.46), 4.261 (1.53), 4.278 (1.09), 4.287 (0.98), 6.193 (1.82), 6.197 (1.75), 6.212 (1.93), 6.216 (1.82), 6.703 (0.98), 6.707 (1.28), 6.723 (3.50), 6.727 (2.81), 6.736 (2.59), 6.756 (2.51), 6.775 (0.84), 7.162 (2.22), 7.228 (3.64), 7.241 (3.64), 7.321 (4.48), 8.002 (4.30), 8.014 (4.01), 8.372 (5.94), 11.046 (2.48).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 497$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 46.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-[3-[(5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил)метокси]-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 44. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 45) приводило к получению 12.6 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 14.5 - 19.0$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 45):  $R_t = 4.43$  мин.

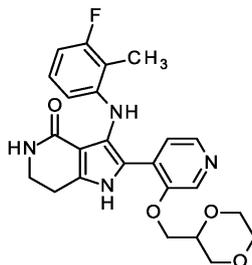
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -26.44^\circ \pm 1.41^\circ$  ( $c = 2,9$  мг/мл в хлороформе).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 0.748 (0.44), 0.764 (0.44), 1.053 (0.52), 1.070 (14.81), 1.154 (1.45), 1.239 (13.86), 2.085 (1.85), 2.318 (0.46), 2.323 (0.99), 2.327 (1.45), 2.332 (1.39), 2.342 (16.00), 2.518 (4.03), 2.523 (2.82), 2.540 (0.54), 2.665 (0.89), 2.669 (1.25), 2.673 (0.85), 2.825 (1.61), 2.843 (3.39), 2.859 (1.81), 3.399 (2.78), 3.415 (2.48), 3.421 (2.64), 3.429 (2.88), 3.563 (0.83), 3.572 (0.99), 3.593 (1.69), 3.601 (1.67), 3.638 (3.49), 3.665 (4.15), 3.695 (1.15), 3.869 (0.83), 3.878 (0.77), 3.886 (0.95), 3.895 (0.89), 3.903 (0.64), 3.912 (0.58), 4.120 (1.09), 4.137 (1.03), 4.147 (1.53), 4.163 (1.33), 4.252 (1.45), 4.261 (1.51), 4.278 (1.09), 4.287 (0.97), 6.193 (1.77), 6.197 (1.75), 6.212 (1.97), 6.216 (1.85), 6.703 (0.95), 6.707 (1.27), 6.723 (3.51), 6.727 (2.82), 6.736 (2.58), 6.756 (2.54), 6.775 (0.85), 7.162 (2.26), 7.228 (3.10), 7.241 (3.12), 7.321 (4.45), 8.002 (2.54), 8.015 (2.36), 8.372 (3.89), 11.046 (2.46).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.80$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 497$   $[M+H]^+$ .

Пример 47.

2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он



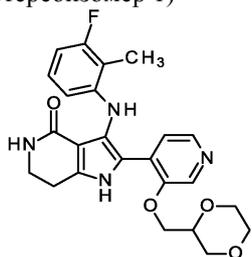
По аналогии с примером 1 4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-N-(3-фтор-2-метилфенил)-6-оксо-2,3-дигидро-1H-пиридин-5-карботиоамид (промежуточное соединение 6-47, 399 мг, 820 мкмоль) использовали для получения после перемешивания в течение ночи при 60°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 9, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В) 135 мг (чистота 97%, выход 35%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.154 (4.20), 1.172 (8.22), 1.189 (3.94), 1.987 (16.00), 2.185 (2.36), 2.189 (2.36), 2.518 (0.75), 2.522 (0.47), 2.843 (0.44), 2.860 (0.94), 2.877 (0.50), 3.398 (0.42), 3.425 (1.01), 3.451 (0.56), 3.709 (0.44), 3.740 (0.57), 3.999 (1.26), 4.017 (3.61), 4.035 (3.57), 4.053 (1.15), 4.125 (0.48), 4.230 (0.43), 4.239 (0.42), 5.758 (0.88), 6.052 (0.58), 6.072 (0.60), 6.459 (0.48), 7.186 (0.59), 7.234 (1.00), 7.247 (1.01), 7.345 (1.17), 7.990 (1.32), 8.002 (1.20), 8.361 (1.76), 11.030 (0.60).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.65$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 453$   $[M+H]^+$ .

Пример 48.

2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 47 соединение (15.0 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 3.0 мг,  $R_t = 5.5 - 6.2$  мин) и энантиомера 2 (2.0 мг,  $R_t = 9.0 - 9.9$  мин, см. пример 49).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 55% В+45% А; поток: 80 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.2 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 280 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2.90$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -19.1^\circ \pm 1.65^\circ$  ( $c = 2,19$  мг/мл в хлороформе).

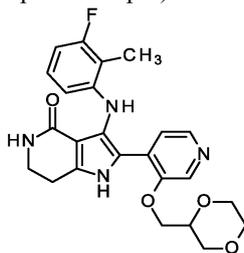
$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  [м.д.] = -0.008 (0.55), 0.000 (16.00), 0.008 (0.53), 0.700 (0.57), 0.752 (0.76), 0.770 (0.76), 1.140 (1.18), 1.160 (2.36), 1.234 (1.64), 1.296 (0.42), 2.189 (11.55), 2.191 (11.53), 2.521 (2.85), 2.525 (1.90), 2.846 (2.15), 2.863 (4.59), 2.880 (2.42), 3.401 (1.96), 3.410 (1.71), 3.417 (1.88), 3.428 (4.95), 3.444 (1.64), 3.454 (2.68), 3.505 (0.67), 3.510 (0.82), 3.532 (1.56), 3.539 (1.58), 3.560 (1.14), 3.569 (1.03), 3.712 (2.13), 3.721 (1.35), 3.743 (2.76), 3.750 (1.24), 3.771 (1.14), 3.778 (0.84), 3.800 (1.69), 3.806 (1.85), 3.829 (1.52), 3.835 (1.54), 3.885 (1.66), 3.912 (1.22), 3.992 (0.42), 4.001 (0.68), 4.008 (1.01), 4.017 (1.14), 4.025 (1.10), 4.033 (0.93), 4.042 (0.78), 4.049 (0.53), 4.103 (1.71), 4.119 (1.24), 4.129 (2.26), 4.145 (1.73), 4.233 (2.09), 4.243 (2.05), 4.259 (1.54), 4.269 (1.33), 6.056 (2.82), 6.076 (2.91), 6.440 (1.29), 6.463 (2.36), 6.484 (1.46), 6.734 (0.89), 6.754 (1.85), 6.771 (1.77), 6.792 (0.72), 7.187 (2.91), 7.237 (3.80), 7.250 (3.82), 7.348 (5.65), 7.994 (2.64), 8.006 (2.47), 8.365 (4.17), 11.029 (3.12).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.66$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 453$   $[M+H]^+$ .

Пример 49.

2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-3-(3-фтор-2-метиланилино)-1,5,6,7-

тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 47. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 48) приводило к получению 2.0 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 9.0 - 9.9$  мин).

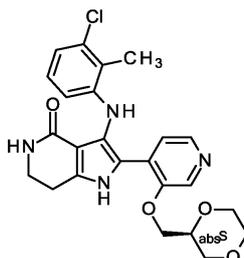
Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 48):  $R_t = 4.67$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 24.3^\circ \pm 7.66^\circ$  ( $c = 1,29$  мг/мл в хлороформе).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: -0.008 (0.54), 0.000 (16.00), 0.008 (0.54), 0.700 (0.74), 0.752 (0.54), 0.771 (0.57), 0.854 (0.52), 1.139 (0.91), 1.160 (1.70), 1.234 (2.19), 1.296 (0.52), 2.087 (0.66), 2.189 (11.26), 2.191 (11.28), 2.521 (4.55), 2.525 (3.00), 2.846 (2.09), 2.863 (4.47), 2.880 (2.36), 3.401 (1.99), 3.410 (1.67), 3.417 (1.87), 3.428 (4.87), 3.444 (1.65), 3.454 (2.65), 3.505 (0.69), 3.510 (0.84), 3.532 (1.52), 3.539 (1.55), 3.560 (1.13), 3.569 (1.03), 3.712 (2.09), 3.721 (1.35), 3.744 (2.70), 3.750 (1.23), 3.771 (1.16), 3.778 (0.81), 3.800 (1.67), 3.806 (1.77), 3.829 (1.50), 3.835 (1.52), 3.885 (1.62), 3.912 (1.20), 3.992 (0.42), 4.001 (0.66), 4.009 (0.98), 4.017 (1.11), 4.025 (1.08), 4.033 (0.91), 4.042 (0.76), 4.049 (0.54), 4.103 (1.70), 4.119 (1.20), 4.129 (2.19), 4.145 (1.72), 4.233 (2.04), 4.243 (2.04), 4.259 (1.52), 4.269 (1.33), 6.055 (2.75), 6.076 (2.85), 6.440 (1.25), 6.463 (2.31), 6.484 (1.45), 6.734 (0.86), 6.754 (1.79), 6.772 (1.72), 6.792 (0.74), 7.187 (2.83), 7.237 (3.37), 7.250 (3.42), 7.349 (5.43), 7.994 (2.24), 8.007 (2.14), 8.365 (3.56), 11.030 (3.02).

Пример 50.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 1, с N-(3-хлор-2-метилфенил)-4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-50, 150 мг, 298 мкмоль) в качестве исходного вещества, 35.0 мг (выход 25%) указанного в заголовке рацемического соединения получали после препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-6.00 мин 15-55% В).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.71$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 469$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Рацемический 3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он (35.0 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 12.5 мг,  $R_t = 14.3 - 16.6$  мин) и энантиомера 2 (13.4 мг,  $R_t = 21.1 - 25.3$  мин, см. пример 51).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; градиент; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; градиент; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3.23$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -20.5^\circ \pm 1.23^\circ$  ( $c = 2,7$  мг/мл в хлороформе).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.] = 1.234 (0.41), 2.338 (0.44), 2.355 (16.00), 2.520 (2.76), 2.524 (1.87), 2.847 (1.60), 2.864 (3.40), 2.882 (1.80), 3.398 (1.50), 3.410 (1.20), 3.416 (1.35), 3.427 (3.93), 3.432 (2.41), 3.444 (1.16), 3.451 (2.30), 3.502 (0.46), 3.508 (0.60), 3.530 (1.13), 3.537 (1.16), 3.558 (0.85), 3.566 (0.78), 3.711 (1.87), 3.718 (1.04), 3.740 (2.36), 3.768 (0.89), 3.775 (0.60), 3.796 (1.27), 3.802 (1.36), 3.825 (1.15), 3.831 (1.16), 3.883 (1.23), 3.909 (0.88), 3.994 (0.48), 4.001 (0.77), 4.009 (0.80), 4.018 (0.79), 4.025

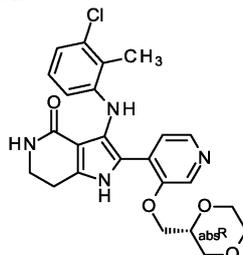
(0.69), 4.033 (0.55), 4.104 (1.32), 4.120 (0.96), 4.130 (1.76), 4.146 (1.34), 4.223 (1.59), 4.232 (1.56), 4.249 (1.15), 4.258 (1.00), 6.190 (1.73), 6.194 (1.69), 6.210 (2.01), 6.213 (1.79), 6.718 (0.97), 6.722 (1.27), 6.738 (3.59), 6.742 (2.81), 6.751 (2.54), 6.771 (2.47), 6.790 (0.80), 7.184 (2.17), 7.234 (3.49), 7.247 (3.51), 7.364 (4.36), 7.999 (3.35), 8.012 (3.08), 8.365 (4.78), 11.044 (2.32).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.70$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 469 [M+H]^+$ .

Энантиоселективный синтез исходя из 1-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)метанамина (промежуточное соединение 2-8) подтвердил, что указанное в заголовке соединение представляет собой 3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он.

Пример 51.

3-(3-хлор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 50. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 50) приводило к получению 13.4 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 21.1 - 25.3$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 50):  $R_t = 5.22$  мин.

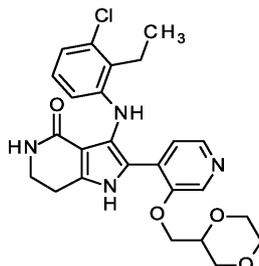
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 20.4^\circ \pm 1.23^\circ$  ( $c = 2.69$  мг/мл в хлороформе).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.173 (0.44), 1.234 (0.51), 2.355 (16.00), 2.521 (2.29), 2.525 (1.50), 2.848 (1.58), 2.865 (3.44), 2.882 (1.83), 3.346 (0.44), 3.399 (1.49), 3.410 (1.19), 3.416 (1.34), 3.428 (3.98), 3.432 (2.45), 3.444 (1.19), 3.452 (2.35), 3.503 (0.46), 3.508 (0.62), 3.531 (1.13), 3.538 (1.20), 3.558 (0.84), 3.567 (0.81), 3.711 (1.90), 3.718 (1.09), 3.740 (2.39), 3.768 (0.88), 3.775 (0.62), 3.797 (1.26), 3.803 (1.39), 3.825 (1.14), 3.832 (1.17), 3.883 (1.25), 3.910 (0.90), 3.995 (0.49), 4.001 (0.76), 4.010 (0.82), 4.018 (0.79), 4.026 (0.71), 4.035 (0.56), 4.042 (0.40), 4.104 (1.30), 4.121 (0.95), 4.130 (1.77), 4.147 (1.36), 4.224 (1.60), 4.233 (1.58), 4.250 (1.15), 4.259 (0.99), 6.191 (1.74), 6.195 (1.73), 6.210 (1.96), 6.214 (1.81), 6.719 (0.94), 6.723 (1.27), 6.738 (3.57), 6.743 (2.82), 6.752 (2.56), 6.771 (2.49), 6.791 (0.81), 7.185 (2.19), 7.235 (3.09), 7.248 (3.12), 7.365 (4.33), 8.000 (2.48), 8.013 (2.34), 8.366 (3.75), 11.045 (2.33).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.70$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 469 [M+H]^+$ .

Пример 52.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]-1,5,6,7-тетрагидропирроло[3,2-с]пиридин-4-он



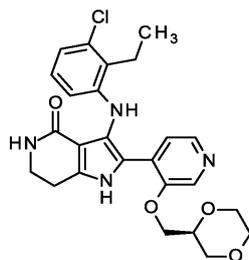
По аналогии с примером 1, N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-[[3-(1,4-диоксан-2-илметокси)-4-пиридил]метиламино]-6-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиридин-5-карботиоамид (промежуточное соединение 6-52, 150 мг, 290 мкмоль) использовали для получения после перемешивания в течение 4 ч при 60°C и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 10% В, 0.50-8.06 мин 10-20% В, 8.06-9.02 мин 20% В, 9.02-24.12 мин 20-50% В, 24.12-27.44 мин 50% В) 23.2 мг (чистота 95%, выход 16%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. = 1.23 (t, 3H), 2.86 (s, 4H), 3.38 - 3.46 (m, 4H), 3.49 - 3.58 (m, 1H), 3.68 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.85 (m, 1H), 3.86 - 3.92 (m, 1H), 3.98 - 4.06 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.21 - 4.28 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 6.67 - 6.78 (m, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.32 - 8.39 (m, 1H).

ЖХ-МС (метод 2):  $R_t = 1.08$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 483 [M+H]^+$ .

Пример 53.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Указанное в заголовке примера 52 соединение (23.2 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (энантиомер 1, 6.0 мг,  $R_t = 6.6 - 7.3$  мин) и энантиомера 2 (5.0 мг,  $R_t = 10.7 - 11.6$  мин, см. пример 54).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ: МТВЕ

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2.40$  мин.

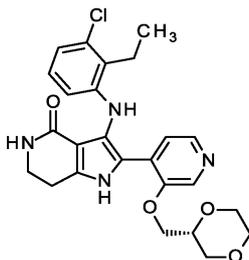
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.23 (t, 3H), 2.81 - 2.91 (m, 4H), 3.40 - 3.45 (m, 3H), 3.53 (dt, 1H), 3.69 - 3.79 (m, 2H), 3.79 - 3.85 (m, 1H), 3.86 - 3.93 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.12 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 2H), 7.15 - 7.23 (m, 2H), 7.43 - 7.47 (m, 1H), 7.98 (d, 1H) 8.36 (s, 1H), 11.03 (br s, 1H).

Энантиоселективный синтез подтвердил, что указанное в заголовке соединение представляет собой 3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он. По аналогии с примером 1, указанное в заголовке соединение (25 мг, выход 7.6%) получали, используя N-(3-хлор-2-этилфенил)-4-{{(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)метил}амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамид (промежуточное соединение 6-53, 320 мг, 0.62 ммоль) в качестве исходного вещества с последующей очисткой с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 5% В, 0.50-7.99 мин 5-60% В, 7.99-11.20 мин 60% В).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 11.03 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 1H), 7.15 - 7.24 (m, 2H), 6.68 - 6.80 (m, 2H), 6.14 - 6.28 (m, 1H), 4.21 - 4.33 (m, 1H), 4.10 - 4.17 (m, 1H), 4.00 - 4.05 (m, 1H), 3.70 - 3.92 (m, 4H), 3.51 - 3.59 (m, 1H), 3.39 - 3.47 (m, 3H), 2.81 - 2.90 (m, 4H), 1.23 (t, 3H).

Пример 54.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



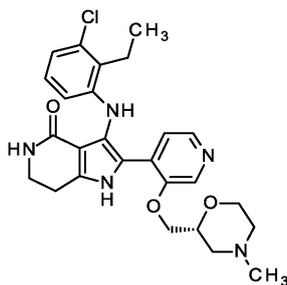
Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 52. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 53) приводило к получению 5.0 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 10.7 - 11.6$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 53):  $R_t = 3.22$  мин.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.14 - 1.34 (m, 6H), 2.81 - 2.91 (m, 4H), 3.38 - 3.48 (m, 3H), 3.55 (dd, 1H), 3.69 - 3.85 (m, 3H), 3.85 - 3.93 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.09 - 4.17 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.69 - 6.79 (m, 2H), 7.14 - 7.23 (m, 2H), 7.39 - 7.49 (m, 1H), 7.91 - 8.04 (m, 1H), 8.31 - 8.40 (m, 1H), 10.97 - 11.12 (m, 1H).

Пример 55.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



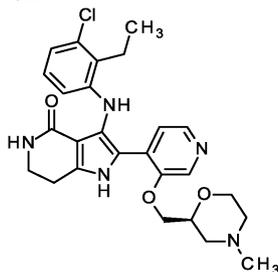
Используя метод, аналогичный описанному для примера 41, с 3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2R)-морфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (промежуточное соединение 55, 58.0 мг, 120 мкмоль) в качестве исходного вещества, 27.5 мг (чистота 95%, выход 44%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 7.00 мин 30 - 70% В).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.23 (t, 3H), 1.90 (t, 1H), 1.99 - 2.09 (td, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.63 - 2.71 (d, 1H), 2.73 - 2.78 (d, 1H), 2.78 - 2.89 (m, 4H), 3.40 - 3.47 (td, 2H), 3.67 (td, 1H), 3.92 - 3.98 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 56.

3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



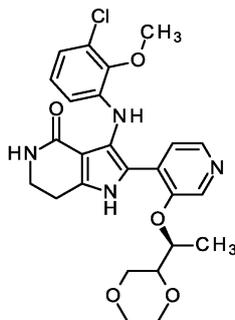
Используя метод, аналогичный описанному для примера 41, с 3-(3-хлор-2-этиланилино)-2-(3-{{(2S)-морфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-оном (промежуточное соединение 56, 68.0 мг, 141 мкмоль) в качестве исходного вещества, 37.8 мг (чистота 95%, выход 51%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00 - 0.50 мин 30% В, 0.50 - 7.00 мин 30 - 70% В).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ [м.д.] = 1.23 (t, 3H), 1.90 (t, 1H), 2.00 - 2.08 (td, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.63 - 2.72 (d, 1H), 2.72 - 2.81 (d, 1H), 2.81 - 2.90 (m, 4H), 3.44 (td, 2H), 3.67 (td, 1H), 3.91 - 3.99 (m, 2H), 4.13 (dd, 1H), 4.29 (dd, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.71 - 6.78 (m, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 11.04 (s, 1H).

ЖХ-МС (метод 2): R<sub>t</sub> = 1.10 мин; МС (ESI положит.): m/z = 496 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 57.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



В микроволновой печи раствор N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-([3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил]метиламино)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 6-57, 380 мг, 713 мкмоль) в метаноле (1.5 мл) обрабатывали ТФУ (55 мкл, 710 мкмоль) с последующей обработкой пероксидом водорода (9.2 мкл, 0.106 ммоль), нагревали до 60°C и

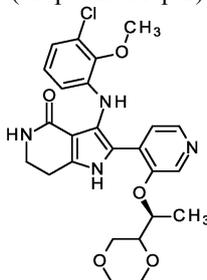
перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении, растворяли в ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-5.00 мин 15-50% В, 5.00-8.00 мин 50% В) с получением после сушки вымораживанием целевого продукта (174 мг, выход 44%) в виде смеси двух стереоизомеров.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.176 (0.47), 1.192 (0.46), 1.245 (3.61), 1.261 (3.63), 1.326 (5.41), 1.342 (5.34), 2.074 (0.90), 2.518 (2.00), 2.523 (1.30), 2.832 (0.58), 2.853 (1.78), 2.871 (2.29), 2.889 (1.20), 3.374 (0.58), 3.402 (1.93), 3.412 (1.77), 3.419 (2.47), 3.427 (2.74), 3.435 (1.67), 3.442 (1.31), 3.455 (1.30), 3.464 (0.88), 3.485 (1.04), 3.493 (0.81), 3.500 (0.81), 3.522 (0.58), 3.614 (0.42), 3.643 (1.28), 3.650 (1.69), 3.669 (0.97), 3.699 (1.00), 3.725 (1.81), 3.734 (0.89), 3.748 (1.07), 3.754 (0.91), 3.768 (0.44), 3.777 (0.54), 3.783 (0.42), 3.806 (1.65), 3.813 (2.16), 3.823 (1.17), 3.836 (1.62), 3.843 (1.75), 3.850 (1.00), 3.863 (9.50), 3.890 (16.00), 3.919 (0.92), 3.948 (0.61), 4.068 (2.33), 4.626 (0.70), 4.630 (0.86), 4.643 (1.15), 4.653 (0.66), 4.658 (0.86), 6.133 (0.95), 6.143 (2.18), 6.148 (0.96), 6.151 (1.32), 6.158 (1.98), 6.167 (1.48), 6.638 (1.70), 6.643 (2.02), 6.653 (3.46), 6.678 (0.58), 6.690 (6.05), 6.699 (2.71), 6.706 (2.31), 7.122 (0.98), 7.161 (1.50), 7.264 (0.72), 7.285 (0.52), 7.294 (1.80), 7.299 (2.64), 7.307 (1.85), 7.312 (2.64), 7.440 (2.17), 7.519 (3.36), 7.631 (0.44), 7.998 (3.33), 8.011 (3.08), 8.031 (2.20), 8.044 (1.98), 8.396 (4.10), 8.411 (2.66), 11.072 (1.20), 11.085 (1.69).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 499$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 58.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 57 соединение (170 мг) разделяли на стереоизомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (стереоизомер 1, 58 мг,  $R_t = 16.2$ -18.8 мин) и стереоизомера 2 (35 мг,  $R_t = 19.3$ -21.6 мин, см. пример 60).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SC 5 мк, 250×30; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; градиент: 0-15 мин 20-30% В; поток: 40 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SC 3 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5.19$  мин.

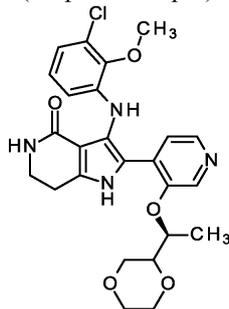
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.157 (0.42), 1.326 (5.83), 1.342 (5.94), 2.518 (2.45), 2.523 (1.64), 2.854 (1.00), 2.872 (2.23), 2.889 (1.30), 3.159 (0.76), 3.172 (0.81), 3.403 (0.88), 3.409 (0.98), 3.420 (1.66), 3.427 (1.98), 3.435 (0.89), 3.456 (1.40), 3.469 (0.49), 3.485 (1.09), 3.493 (0.89), 3.500 (0.89), 3.522 (0.63), 3.530 (0.42), 3.699 (1.04), 3.725 (1.77), 3.748 (1.00), 3.755 (0.79), 3.777 (0.55), 3.783 (0.42), 3.806 (1.16), 3.812 (1.76), 3.824 (0.88), 3.836 (1.39), 3.843 (1.20), 3.850 (0.51), 3.890 (16.00), 3.919 (1.02), 3.948 (0.70), 4.631 (0.81), 4.646 (0.95), 4.659 (0.80), 6.143 (1.46), 6.151 (1.29), 6.159 (1.42), 6.167 (1.47), 6.679 (0.61), 6.691 (6.25), 6.699 (2.81), 6.706 (2.43), 6.727 (0.42), 7.159 (1.65), 7.298 (2.69), 7.311 (2.69), 7.518 (3.71), 7.998 (3.52), 8.010 (3.22), 8.395 (4.49), 11.084 (1.82).

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 30.21^\circ \pm 0.60^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 499$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 59.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(1S)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Указанное в заголовке примера 57 соединение (170 мг) разделяли на стереоизомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения стереоизомера 2 (35 мг,  $R_t = 19.3$ -21.6 мин, метод разделения см. пример 58).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 5.91$  мин.

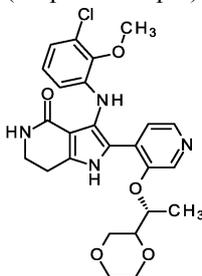
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 0.798 (0.48), 0.815 (0.56), 0.822 (0.55), 0.905 (0.48), 1.084 (0.46), 1.137 (0.84), 1.156 (0.69), 1.233 (1.00), 1.246 (6.21), 1.261 (6.32), 2.084 (0.60), 2.332 (0.57), 2.518 (3.49), 2.522 (2.23), 2.673 (0.60), 2.833 (1.01), 2.850 (2.05), 2.867 (1.22), 3.308 (0.48), 3.373 (0.98), 3.402 (2.29), 3.412 (2.05), 3.418 (2.16), 3.427 (2.02), 3.435 (1.84), 3.442 (1.19), 3.465 (0.79), 3.607 (0.46), 3.614 (0.62), 3.643 (2.17), 3.670 (1.14), 3.726 (0.62), 3.732 (0.73), 3.738 (0.65), 3.744 (0.72), 3.751 (0.57), 3.757 (0.63), 3.762 (0.57), 3.768 (0.57), 3.805 (1.25), 3.815 (1.51), 3.821 (1.12), 3.834 (1.01), 3.844 (1.36), 3.850 (1.08), 3.863 (16.00), 3.889 (0.74), 4.625 (0.83), 4.637 (0.87), 4.641 (0.90), 4.653 (0.81), 6.133 (1.40), 6.143 (1.44), 6.147 (1.32), 6.157 (1.50), 6.639 (2.71), 6.643 (3.20), 6.653 (5.57), 6.663 (0.45), 7.120 (1.71), 7.294 (2.55), 7.307 (2.61), 7.438 (3.73), 8.031 (2.89), 8.043 (2.69), 8.411 (4.05), 11.071 (1.88).

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 19.87^\circ \pm 0.91^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 499$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 60.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-{3-[(1R)-1-(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил}-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Используя метод, аналогичный описанному для примера 57, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-[[3-[(1R)-1-[1,4-диоксан-2-ил]этокси]пиридин-4-ил]метил]амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-60, 340 мг, 638 мкмоль) в качестве исходного вещества, 76.0 мг (чистота 99%, выход 24%) указанного в заголовке соединения (стереоизомер 1,  $R_t = 18.7$ -22.0 мин) получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (метод 10, градиент: 0.00-0.50 мин 15% В, 0.50-5.00 мин 15-50% В, 5.00-8.00 мин 50% В) с последующей хиральной преп. ВЭЖХ. Дополнительно выделяли 7 мг стереоизомера 2 (пример 61) ( $R_t = 16.5$ -17.9 мин).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол + 0.1 об.% диэтиламина; изократический режим: 80% А + 20% В; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: этанол; изократический режим: 80% А + 20% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 6.96$  мин.

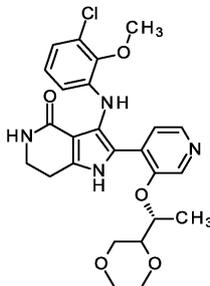
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.245 (5.93), 1.261 (5.97), 2.518 (0.96), 2.522 (0.61), 2.833 (0.89), 2.850 (1.81), 2.868 (1.07), 3.374 (0.88), 3.398 (1.92), 3.402 (2.05), 3.412 (1.84), 3.418 (1.88), 3.427 (1.81), 3.435 (1.62), 3.442 (1.07), 3.465 (0.71), 3.608 (0.45), 3.614 (0.62), 3.643 (2.07), 3.669 (1.04), 3.726 (0.57), 3.733 (0.70), 3.736 (0.65), 3.744 (0.69), 3.751 (0.53), 3.757 (0.58), 3.762 (0.53), 3.768 (0.55), 3.805 (1.12), 3.815 (1.32), 3.821 (0.99), 3.834 (0.89), 3.844 (1.24), 3.850 (0.97), 3.864 (16.00), 3.890 (0.81), 4.068

(0.46), 4.626 (0.76), 4.637 (0.80), 4.641 (0.83), 4.653 (0.76), 6.133 (1.41), 6.143 (1.51), 6.148 (1.26), 6.158 (1.48), 6.638 (2.78), 6.643 (3.34), 6.653 (5.70), 6.663 (0.46), 7.122 (1.57), 7.294 (2.67), 7.307 (2.70), 7.440 (3.53), 8.031 (3.75), 8.044 (3.34), 8.411 (4.42), 11.072 (1.72).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.72$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 499$   $[M+H]^+$ .

Пример 61.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-(3-{(1R)-1-[(1,4-диоксан-2-ил)этокси]пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



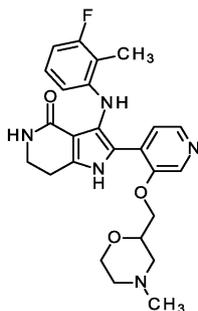
Для получения указанного в заголовке соединения в виде смеси двух диастереомеров см. пример 60. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 60) приводило к получению 7.0 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 9.4 - 10.8$  мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 60):  $R_t = 6.10$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -3.38^\circ \pm 0.78^\circ$  ( $c = 3,7$  мг/мл, хлороформ).

Пример 62.

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



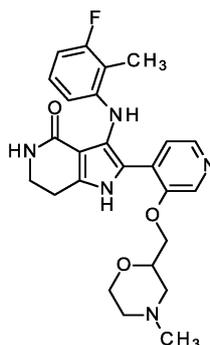
К раствору N-(3-фтор-2-метилфенил)-4-{{[3-{{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил]метил]амино}-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамида (промежуточное соединение 6-62, 110 мг, 220 мкмоль) в уксусной кислоте (1.1 мл) добавляли водный раствор пероксида водорода (45 мкл, чистота 30%, 440 мкМ), и смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора тиосульфата натрия и значение pH доводили до 7 путем добавления 4М водного раствора гидроксида натрия. После добавления ДХМ смесь перемешивали в течение 15 мин при КТ. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили с помощью гидрофобной фильтровальной бумаги и концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (метод 10) с получением 28 мг (чистота 97%, выход 26%) указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.877 (1.11), 1.904 (1.76), 1.931 (1.15), 2.007 (0.48), 2.016 (0.62), 2.036 (1.18), 2.044 (1.14), 2.064 (0.65), 2.074 (0.91), 2.188 (9.04), 2.191 (9.20), 2.204 (16.00), 2.326 (0.50), 2.518 (1.93), 2.522 (1.23), 2.647 (1.09), 2.669 (1.06), 2.673 (1.34), 2.743 (1.21), 2.770 (1.13), 2.844 (1.64), 2.861 (3.54), 2.878 (1.85), 3.410 (1.18), 3.415 (1.29), 3.426 (2.35), 3.432 (2.33), 3.443 (1.13), 3.449 (1.04), 3.642 (0.55), 3.648 (0.70), 3.670 (1.28), 3.675 (1.30), 3.698 (0.76), 3.703 (0.63), 3.935 (1.65), 3.942 (1.53), 3.951 (0.92), 3.962 (1.44), 3.967 (1.29), 4.109 (1.20), 4.126 (1.08), 4.135 (1.56), 4.151 (1.27), 4.276 (1.43), 4.285 (1.48), 4.301 (1.18), 4.310 (1.07), 6.056 (2.20), 6.076 (2.25), 6.442 (1.00), 6.464 (1.83), 6.486 (1.13), 6.735 (0.68), 6.755 (1.42), 6.772 (1.36), 6.793 (0.57), 7.188 (2.26), 7.230 (3.88), 7.242 (3.85), 7.346 (4.43), 7.979 (5.07), 7.991 (4.58), 8.368 (6.78), 11.029 (2.41).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.46$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 466$   $[M+H]^+$ .

Пример 63.

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 62 соединение (21 мг) разделяли на энантимеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (стереоизомер 1, 7.0 мг,  $R_t = 7.1$ -8.1 мин) и стереоизомера 2 (9.0 мг,  $R_t = 9.4$  - 10.8 мин, см. пример 64).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 5 мк, 250×30; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 60 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 50% А + 50% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 2.60$  мин.

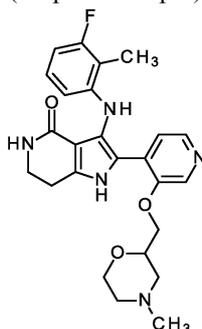
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 21.60^\circ \pm 1.04^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.232 (0.89), 1.877 (1.15), 1.904 (1.74), 1.931 (1.14), 2.008 (0.48), 2.016 (0.62), 2.036 (1.17), 2.044 (1.15), 2.064 (0.65), 2.073 (0.56), 2.188 (9.17), 2.191 (9.34), 2.204 (16.00), 2.322 (0.45), 2.327 (0.62), 2.332 (0.45), 2.518 (2.49), 2.523 (1.54), 2.646 (1.12), 2.669 (1.21), 2.673 (1.46), 2.743 (1.23), 2.770 (1.15), 2.844 (1.60), 2.861 (3.42), 2.878 (1.82), 3.410 (1.23), 3.415 (1.32), 3.426 (2.40), 3.432 (2.38), 3.444 (1.15), 3.449 (1.07), 3.641 (0.56), 3.648 (0.70), 3.670 (1.28), 3.675 (1.31), 3.698 (0.76), 3.703 (0.61), 3.935 (1.67), 3.942 (1.57), 3.951 (0.95), 3.962 (1.45), 4.109 (1.14), 4.126 (1.03), 4.135 (1.51), 4.152 (1.21), 4.276 (1.39), 4.285 (1.43), 4.301 (1.14), 4.310 (1.03), 6.056 (2.16), 6.076 (2.23), 6.442 (1.01), 6.464 (1.85), 6.486 (1.14), 6.735 (0.67), 6.755 (1.42), 6.772 (1.37), 6.793 (0.56), 7.188 (2.29), 7.230 (3.04), 7.243 (3.00), 7.345 (4.40), 7.979 (3.05), 7.991 (2.83), 8.368 (4.67), 11.030 (2.40).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.46$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 466$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 64.

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{[4-метилморфолин-2-ил]метокси} пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 63. Разделение энантимеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 63) приводило к получению 9.0 мг указанного в заголовке соединения ( $R_t = 9.4$  - 10.8 мин).

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 63):  $R_t = 3.37$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -20.75^\circ \pm 1.29^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл в хлороформе).

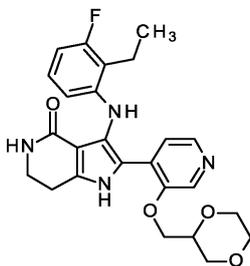
$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  [м.д.] = 1.232 (0.99), 1.877 (1.12), 1.904 (1.80), 1.931 (1.15), 2.008 (0.49), 2.016 (0.64), 2.036 (1.17), 2.044 (1.15), 2.065 (0.66), 2.073 (0.57), 2.188 (9.36), 2.191 (9.48), 2.204 (16.00), 2.323 (0.47), 2.327 (0.62), 2.332 (0.47), 2.518 (2.39), 2.522 (1.44), 2.647 (1.15), 2.669 (1.24), 2.673 (1.48), 2.743 (1.24), 2.770 (1.16), 2.844 (1.63), 2.861 (3.47), 2.878 (1.82), 3.410 (1.27), 3.415 (1.36), 3.426 (2.43), 3.432 (2.39), 3.443 (1.17), 3.449 (1.07), 3.642 (0.56), 3.648 (0.70), 3.670 (1.30), 3.675 (1.30), 3.698 (0.75), 3.703 (0.63), 3.935 (1.71), 3.942 (1.60), 3.962 (1.47), 4.109 (1.17), 4.126 (1.03), 4.135 (1.51), 4.152 (1.22), 4.276 (1.40), 4.285 (1.45), 4.301 (1.13), 4.310 (1.03), 6.056 (2.19), 6.076 (2.26), 6.442 (1.05), 6.464 (1.87), 6.486 (1.15), 6.735 (0.70), 6.755 (1.43), 6.772 (1.38), 6.793 (0.56), 7.188 (2.30), 7.230 (3.03), 7.243

(3.07), 7.346 (4.46), 7.979 (3.01), 7.992 (2.84), 8.368 (4.73), 11.030 (2.43).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.46$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 466$   $[M+H]^+$ .

Пример 65.

2-(3-{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 62, с 4-{{(3-{{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метил}амино)-N-(2-этил-3-фторфенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-65, 215 мг, 429 мкмоль) в качестве исходного вещества, 76.0 мг (чистота 95%, выход 36%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (основная среда).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) дельта [м.д.]: 1.097 (0.45), 1.206 (6.70), 1.225 (16.00), 1.244 (6.93), 2.322 (0.88), 2.327 (1.21), 2.332 (0.88), 2.518 (4.46), 2.522 (2.73), 2.664 (1.18), 2.669 (1.70), 2.673 (2.02), 2.697 (3.88), 2.715 (3.73), 2.732 (1.31), 2.847 (3.66), 2.864 (7.84), 2.881 (4.11), 3.404 (3.38), 3.415 (2.84), 3.420 (3.17), 3.432 (8.74), 3.437 (5.90), 3.449 (2.86), 3.457 (4.93), 3.506 (1.16), 3.511 (1.46), 3.533 (2.58), 3.540 (2.78), 3.562 (2.02), 3.570 (1.77), 3.711 (3.25), 3.719 (1.53), 3.726 (2.41), 3.738 (2.86), 3.749 (3.64), 3.756 (2.33), 3.777 (2.11), 3.783 (1.59), 3.804 (2.97), 3.810 (3.25), 3.833 (2.65), 3.839 (2.67), 3.887 (2.80), 3.915 (2.07), 4.005 (0.73), 4.013 (1.16), 4.021 (1.72), 4.029 (1.94), 4.036 (1.90), 4.045 (1.57), 4.054 (1.36), 4.061 (0.97), 4.106 (3.19), 4.123 (2.20), 4.132 (4.05), 4.149 (3.10), 4.246 (3.66), 4.255 (3.60), 4.272 (2.73), 4.281 (2.45), 6.084 (4.91), 6.104 (5.10), 6.433 (2.28), 6.454 (4.07), 6.476 (2.61), 6.720 (1.92), 6.741 (3.81), 6.758 (3.70), 6.778 (1.62), 7.180 (5.15), 7.199 (8.92), 7.212 (8.89), 7.427 (9.02), 7.964 (12.58), 7.976 (11.33), 8.358 (15.85), 11.012 (5.43).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.70$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 467$   $[M+H]^+$ .

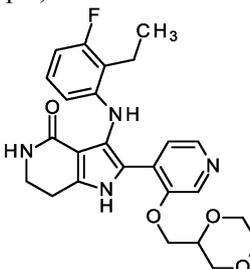
Пример 66, пример 67.

2-(3-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он

2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он

Пример 66.

2-(3-{{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 65 соединение (74 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (стереоизомер 1, 30 мг,  $R_t = 4.5$ -5.3 мин) и стереоизомера 2 (31 мг,  $R_t = 5.3$ -6.2 мин, см. пример 67).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC; колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250×50; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: метанол; изократический режим: 90% А + 10% В; поток: 150 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: метанол; изократический режим: 90% А + 10% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 4.41$  мин.

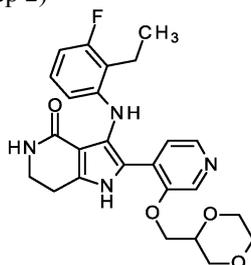
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -21.9^\circ \pm 0.60^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.097 (0.44), 1.104 (0.61), 1.206 (6.68), 1.225 (16.00), 1.243 (7.03), 2.074 (3.21), 2.322 (1.00), 2.326 (1.39), 2.332 (1.01), 2.518 (6.14), 2.522 (3.75), 2.664 (1.33), 2.669 (1.92), 2.673 (2.17), 2.696 (3.92), 2.715 (3.83), 2.732 (1.29), 2.846 (3.62), 2.864 (7.78), 2.881 (4.15), 3.404 (3.29), 3.414 (2.85), 3.420 (3.24), 3.431 (8.73), 3.437 (6.06), 3.448 (2.90), 3.457 (4.88), 3.505 (1.14), 3.511 (1.37), 3.533 (2.57), 3.540 (2.76), 3.562 (1.97), 3.570 (1.73), 3.711 (3.19), 3.719 (1.56), 3.726 (2.37), 3.738 (2.90), 3.749 (3.58), 3.755 (2.31), 3.777 (1.96), 3.783 (1.46), 3.804 (2.93), 3.810 (3.13), 3.833 (2.59), 3.839 (2.71), 3.887 (2.80), 3.914 (2.06), 4.013 (1.15), 4.020 (1.68), 4.029 (1.97), 4.036 (1.90), 4.045 (1.59), 4.053 (1.40), 4.060 (0.95), 4.106 (3.06), 4.122 (2.09), 4.132 (3.85), 4.148 (2.90), 4.245 (3.58), 4.255 (3.47), 4.271 (2.68), 4.280 (2.36), 6.083 (4.88), 6.104 (5.09), 6.433 (2.24), 6.454 (4.08), 6.476 (2.56), 6.720 (1.80), 6.741 (3.65), 6.758 (3.54), 6.778 (1.53), 7.179 (5.11), 7.199 (8.20), 7.211 (8.15), 7.426 (8.99), 7.963 (9.54), 7.976 (8.80), 8.357 (13.39), 11.012 (5.48).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 67.

2-(3-{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 65. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 66) приводило к получению 31 мг указанного в заголовке соединения.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 63): R<sub>t</sub> = 4.49 мин.

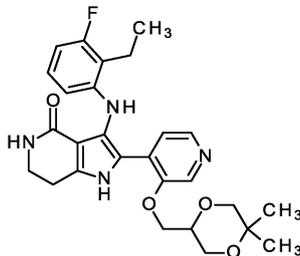
Оптическое вращение: [α]<sub>D</sub> = 22.51° +/- 0.86° (с = 1.0 г/100 мл в хлороформе).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.104 (0.57), 1.164 (0.90), 1.206 (6.89), 1.225 (16.00), 1.244 (7.18), 2.322 (0.60), 2.326 (0.81), 2.332 (0.59), 2.518 (3.44), 2.522 (2.12), 2.665 (0.84), 2.669 (1.32), 2.677 (1.68), 2.696 (3.95), 2.715 (3.83), 2.732 (1.33), 2.847 (3.68), 2.864 (7.81), 2.881 (4.16), 3.404 (3.21), 3.415 (2.88), 3.421 (3.23), 3.432 (8.92), 3.437 (6.02), 3.449 (2.91), 3.457 (4.87), 3.506 (1.11), 3.511 (1.37), 3.533 (2.61), 3.540 (2.72), 3.562 (2.00), 3.570 (1.74), 3.712 (3.25), 3.719 (1.51), 3.726 (2.32), 3.738 (2.93), 3.749 (3.59), 3.756 (2.31), 3.777 (1.96), 3.784 (1.44), 3.804 (2.94), 3.810 (3.18), 3.833 (2.64), 3.839 (2.70), 3.887 (2.87), 3.915 (2.12), 4.005 (0.70), 4.014 (1.17), 4.020 (1.70), 4.029 (2.01), 4.037 (1.92), 4.045 (1.57), 4.053 (1.42), 4.060 (0.95), 4.106 (3.05), 4.123 (2.12), 4.132 (3.86), 4.148 (2.88), 4.246 (3.51), 4.255 (3.49), 4.271 (2.68), 4.281 (2.35), 6.084 (4.92), 6.105 (5.14), 6.433 (2.23), 6.454 (4.07), 6.476 (2.59), 6.720 (1.81), 6.741 (3.64), 6.758 (3.58), 6.778 (1.55), 7.180 (5.16), 7.199 (7.86), 7.212 (7.80), 7.426 (9.02), 7.963 (7.86), 7.976 (7.32), 8.358 (12.12), 11.012 (5.54).

ЖХ-МС (метод 6): R<sub>t</sub> = 0.70 мин; МС (ESI положит.): m/z = 467 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 68.

2-(3-{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 62, с 4-{{(3-{{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил)метил}амино)-N-(2-этил-3-фторфенил)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-68, 350 мг, 662 мкмоль) в качестве исходного вещества, 82 мг (чистота 85%, выход 21%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (основная среда).

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ [м.д.]: 1.051 (1.89), 1.073 (11.18), 1.171 (0.57), 1.182 (0.76), 1.197 (3.04), 1.216 (5.73), 1.234 (3.31), 1.243 (10.52), 2.326 (0.46), 2.518 (1.69), 2.522 (1.07), 2.539 (16.00), 2.669 (0.94), 2.673 (0.76), 2.688 (1.36), 2.706 (1.38), 2.828 (1.23), 2.845 (2.62), 2.862 (1.40), 3.412 (2.22), 3.422 (1.93), 3.428 (1.91), 3.440 (2.37), 3.574 (0.81), 3.582 (0.90), 3.604 (1.34), 3.612 (1.29), 3.629 (0.40), 3.646

(2.91), 3.674 (3.37), 3.703 (0.90), 3.896 (0.52), 3.903 (0.59), 3.912 (0.74), 3.920 (0.70), 3.929 (0.49), 3.938 (0.47), 4.129 (0.89), 4.146 (0.81), 4.155 (1.16), 4.172 (1.00), 4.284 (1.20), 4.292 (1.15), 4.310 (0.88), 4.319 (0.81), 5.758 (2.21), 6.089 (1.68), 6.110 (1.75), 6.420 (0.77), 6.443 (1.38), 6.464 (0.88), 6.709 (0.64), 6.729 (1.28), 6.746 (1.24), 6.767 (0.55), 7.165 (1.72), 7.200 (2.88), 7.213 (2.92), 7.249 (0.48), 7.369 (0.47), 7.382 (0.67), 7.392 (2.91), 7.972 (3.81), 7.985 (3.48), 8.067 (0.61), 8.080 (0.54), 8.372 (5.10), 8.439 (0.78), 11.018 (1.92).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.79$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 495$   $[M+H]^+$ .

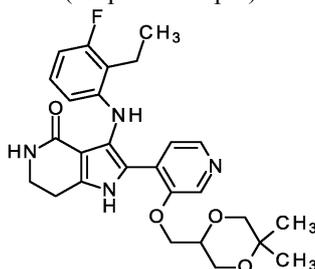
Пример 69, пример 70.

2-(3-{{(2R)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он;

2-(3-{{(2S)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он.

Пример 69.

2-(3-{{5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 68 соединение (32 мг) разделяли на энантиомеры с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (стереоизомер 1, 13 мг,  $R_t = 36.8$ -46.0 мин) и стереоизомера 2 (10 мг,  $R_t = 21.9$ -26.4 мин., см. пример 70)

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC-4; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 250×20; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 10 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Thermo Fisher UltiMate 3000; колонка: Chiralcel OD-H 5 мк, 100×4.6; элюент А: гексан + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: 2-пропанол; изократический режим: 70% А + 30% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7.38$  мин.

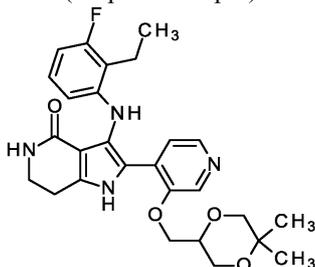
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -24.42^\circ \pm 0.72^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

$^1\text{H-ЯМР}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.698 (1.11), 0.742 (0.61), 0.834 (0.47), 0.851 (0.63), 1.072 (16.00), 1.147 (1.48), 1.195 (4.00), 1.214 (8.27), 1.233 (6.80), 1.242 (15.37), 1.294 (0.70), 2.322 (0.63), 2.326 (0.85), 2.331 (0.63), 2.517 (3.89), 2.522 (2.40), 2.664 (1.17), 2.668 (1.54), 2.673 (1.19), 2.687 (1.95), 2.705 (1.86), 2.722 (0.66), 2.826 (1.78), 2.843 (3.74), 2.860 (2.02), 3.411 (3.06), 3.420 (2.79), 3.427 (2.73), 3.440 (3.33), 3.573 (0.89), 3.581 (1.05), 3.603 (1.84), 3.611 (1.82), 3.646 (3.73), 3.674 (4.44), 3.703 (1.16), 3.893 (0.70), 3.901 (0.84), 3.910 (1.06), 3.918 (0.98), 3.926 (0.71), 3.935 (0.66), 4.126 (1.20), 4.143 (1.14), 4.152 (1.62), 4.169 (1.39), 4.281 (1.52), 4.290 (1.61), 4.307 (1.22), 4.316 (1.10), 6.088 (2.37), 6.108 (2.47), 6.417 (1.08), 6.440 (1.96), 6.461 (1.24), 6.707 (0.87), 6.728 (1.74), 6.745 (1.70), 6.765 (0.75), 7.159 (2.50), 7.197 (3.08), 7.209 (3.08), 7.378 (4.32), 7.967 (2.35), 7.980 (2.25), 8.368 (3.77), 11.014 (2.75).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.78$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 495$   $[M+H]^+$ .

Пример 70.

2-(3-{{5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси} пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 68. Разделение энантиомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 69) приводило к получению 10

мг указанного в заголовке соединения.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 69):  $R_t = 5.50$  мин.

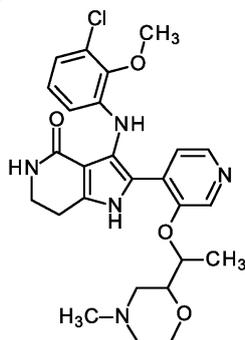
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 33.52^\circ \pm 1.07^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл в хлороформе).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 0.852 (0.50), 1.072 (16.00), 1.147 (0.81), 1.195 (3.63), 1.214 (8.06), 1.233 (5.99), 1.242 (15.29), 2.322 (0.67), 2.326 (0.93), 2.331 (0.67), 2.518 (4.20), 2.522 (2.70), 2.664 (1.19), 2.668 (1.61), 2.673 (1.22), 2.687 (1.88), 2.705 (1.81), 2.722 (0.65), 2.826 (1.76), 2.843 (3.72), 2.860 (1.98), 3.411 (2.99), 3.420 (2.72), 3.427 (2.69), 3.440 (3.28), 3.573 (0.90), 3.582 (1.04), 3.603 (1.85), 3.611 (1.82), 3.646 (3.73), 3.674 (4.50), 3.703 (1.19), 3.893 (0.69), 3.901 (0.82), 3.910 (1.04), 3.918 (0.98), 3.927 (0.70), 3.935 (0.65), 4.126 (1.23), 4.143 (1.15), 4.152 (1.63), 4.169 (1.40), 4.281 (1.53), 4.290 (1.62), 4.307 (1.24), 4.316 (1.12), 6.088 (2.36), 6.108 (2.47), 6.419 (1.10), 6.440 (1.96), 6.461 (1.24), 6.707 (0.90), 6.728 (1.77), 6.744 (1.72), 6.765 (0.75), 7.159 (2.47), 7.196 (3.38), 7.209 (3.41), 7.378 (4.36), 7.967 (2.84), 7.980 (2.69), 8.368 (4.39), 11.014 (2.71).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.78$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 495$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 71.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он



Используя метод, аналогичный описанному для примера 62, с N-(3-хлор-2-метоксифенил)-4-({[3-({1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]метил}амино)-2-оксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-карботиоамидом (промежуточное соединение 6-71, 420 мг, 769 мкмоль) в качестве исходного вещества, 139 мг (чистота 95%, выход 33%) указанного в заголовке соединения получали после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ (основная среда).

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  [м.д.]: 1.277 (4.27), 1.293 (4.32), 1.333 (0.47), 1.350 (0.67), 1.358 (4.99), 1.374 (4.94), 1.824 (0.55), 1.851 (0.91), 1.878 (0.61), 1.893 (0.74), 1.906 (0.40), 1.920 (1.17), 1.934 (0.70), 1.947 (0.76), 1.956 (0.54), 1.965 (0.55), 1.987 (0.64), 1.995 (0.65), 2.128 (0.82), 2.159 (7.74), 2.180 (8.74), 2.322 (0.51), 2.326 (0.68), 2.332 (0.49), 2.518 (2.39), 2.522 (1.49), 2.577 (0.56), 2.606 (0.54), 2.642 (0.72), 2.665 (0.85), 2.669 (1.29), 2.673 (1.01), 2.748 (1.31), 2.775 (1.22), 2.835 (0.82), 2.852 (2.10), 2.867 (2.15), 2.882 (1.06), 3.403 (1.26), 3.414 (1.72), 3.420 (2.29), 3.437 (1.06), 3.546 (0.63), 3.551 (0.64), 3.640 (0.42), 3.663 (1.06), 3.668 (1.07), 3.680 (0.51), 3.691 (0.88), 3.696 (0.73), 3.712 (0.46), 3.717 (0.51), 3.724 (0.46), 3.729 (0.51), 3.738 (0.48), 3.743 (0.44), 3.750 (0.47), 3.754 (0.43), 3.867 (12.16), 3.891 (16.00), 3.969 (0.62), 3.993 (0.54), 4.637 (0.80), 4.650 (1.17), 4.659 (0.74), 4.665 (1.09), 4.675 (0.61), 6.146 (2.23), 6.155 (2.15), 6.162 (1.69), 6.170 (2.32), 6.642 (2.11), 6.647 (2.51), 6.657 (4.69), 6.667 (0.52), 6.672 (0.41), 6.680 (0.65), 6.692 (5.88), 6.701 (2.71), 6.709 (2.25), 7.122 (1.19), 7.160 (1.40), 7.290 (2.01), 7.300 (2.69), 7.303 (2.35), 7.313 (2.45), 7.426 (0.41), 7.435 (2.71), 7.520 (3.23), 7.989 (3.33), 8.002 (3.13), 8.019 (2.70), 8.031 (2.40), 8.402 (3.96), 8.421 (3.26), 11.070 (1.28), 11.110 (1.54).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.54$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 72, пример 73, пример 74, пример 75.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1R)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он;

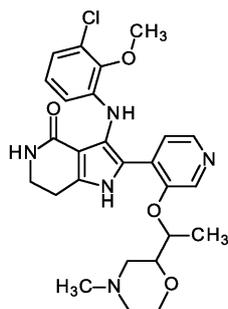
3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1S)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1R)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1S)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он.

Пример 72.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 1)



Указанное в заголовке примера 71 соединение (135 мг) разделяли на четыре стереоизомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ. Указанное в заголовке соединение стереоизомер 1 (20 мг,  $R_t = 6.8-7.6$  мин) получали наряду со стереоизомером 2 (27 мг,  $R_t = 9.6-10.9$  мин., см. пример 73), стереоизомером 3 (37 мг, см. пример 74) и стереоизомером 4 (37 мг, см. пример 75).

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: PrepCon Labomatic HPLC 4; колонка: YMC Cellulose SB 10 мк, 250×50; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 80% А + 20% В; поток: 140 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Waters Alliance 2695; колонка: YMC Cellulose SB 3 мк, 100×4.6; элюент А: метил-трет-бутиловый простой эфир + 0.1 об.% диэтиламина; элюент В: ацетонитрил; изократический режим: 80% А + 20% В; поток: 1.4 мл/мин; температура: 25°C; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3.85$  мин.

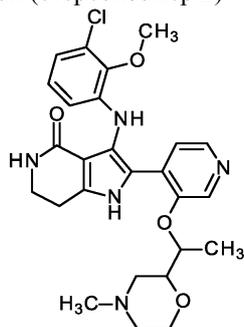
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 16.84^\circ \pm 0.40^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл хлороформ).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) дельта [м.д.]: 1.137 (0.95), 1.159 (0.63), 1.232 (0.54), 1.277 (5.83), 1.293 (5.97), 1.826 (0.63), 1.853 (1.16), 1.880 (0.71), 1.907 (0.46), 1.928 (0.77), 1.935 (0.78), 1.956 (0.45), 2.160 (9.53), 2.326 (0.58), 2.522 (2.28), 2.579 (0.94), 2.608 (0.86), 2.665 (0.41), 2.669 (0.54), 2.673 (0.40), 2.748 (0.95), 2.776 (0.90), 2.835 (1.17), 2.852 (2.46), 2.869 (1.37), 3.402 (1.17), 3.413 (1.92), 3.419 (1.92), 3.431 (0.97), 3.523 (0.52), 3.545 (0.95), 3.551 (0.92), 3.573 (0.56), 3.660 (0.71), 3.670 (0.67), 3.690 (0.73), 3.866 (16.00), 3.891 (0.61), 4.649 (0.83), 4.659 (0.85), 4.664 (0.85), 4.675 (0.80), 5.758 (1.51), 6.145 (1.46), 6.155 (1.45), 6.159 (1.36), 6.169 (1.48), 6.643 (2.83), 6.647 (3.21), 6.657 (5.61), 6.667 (0.55), 7.123 (1.81), 7.291 (2.03), 7.303 (2.10), 7.435 (3.81), 8.018 (1.65), 8.031 (1.59), 8.420 (2.63), 11.071 (2.01).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.53$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 73.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-(1-[4-метилморфолин-2-ил]этил)окси]пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 2)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 71. Разделение стереоизомеров с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 72) приводило к получению 27 мг указанного в заголовке соединения стереоизомера 2.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ (метод см. пример 72):  $R_t = 5.24$  мин.

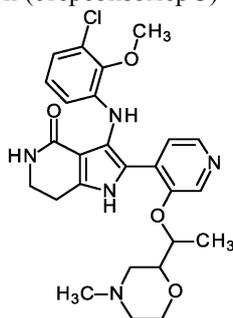
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 16.84^\circ \pm 0.40^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл в хлороформе).

$^1\text{H-NMR}$  (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) дельта [м.д.]: 1.137 (0.95), 1.159 (0.63), 1.232 (0.54), 1.277 (5.83), 1.293 (5.97), 1.826 (0.63), 1.853 (1.16), 1.880 (0.71), 1.907 (0.46), 1.928 (0.77), 1.935 (0.78), 1.956 (0.45), 2.160 (9.53), 2.326 (0.58), 2.522 (2.28), 2.579 (0.94), 2.608 (0.86), 2.665 (0.41), 2.669 (0.54), 2.673 (0.40), 2.748 (0.95), 2.776 (0.90), 2.835 (1.17), 2.852 (2.46), 2.869 (1.37), 3.402 (1.17), 3.413 (1.92), 3.419 (1.92), 3.431 (0.97), 3.523 (0.52), 3.545 (0.95), 3.551 (0.92), 3.573 (0.56), 3.660 (0.71), 3.670 (0.67), 3.690 (0.73), 3.866 (16.00), 3.891 (0.61), 4.649 (0.83), 4.659 (0.85), 4.664 (0.85), 4.675 (0.80), 5.758 (1.51), 6.145 (1.46), 6.155 (1.45), 6.159 (1.36), 6.169 (1.48), 6.643 (2.83), 6.647 (3.21), 6.657 (5.61), 6.667 (0.55), 7.123 (1.81), 7.291 (2.03), 7.303 (2.10), 7.435 (3.81), 8.018 (1.65), 8.031 (1.59), 8.420 (2.63), 11.071 (2.01).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.53$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 512$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 74.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({1-[-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 3)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 71. Для разделения стереоизомера 3 и стереоизомера 4 (см. пример 75) сначала проводили препаративную хиральную ВЭЖХ с использованием метода, описанного в примере 72. Одну фракцию ( $R_t = 5.5-6.5$  мин.) дополнительно разделяли с помощью другой препаративной хиральной ВЭЖХ, используя следующий метод с получением 37 мг указанного в заголовке соединения стереоизомера 3.

Метод препаративной хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Sepiatec: Prep SFC100; колонка: Chiralpak IG 5 мк 250×30 мм; элюент А: CO<sub>2</sub>; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 40% В; поток: 100 мл/мин; температура: 40°C; BPR: 150 бар; УФ: 254 нм.

Метод аналитической хиральной ВЭЖХ.

Прибор: Agilent: 1260, СФХ-модуль Аугога; колонка: Chiralpak IG 5 мк 100×4.6 мм; элюент А: CO<sub>2</sub>; элюент В: 2-пропанол + 0.4 об.% диэтиламина; изократический режим: 40% В; поток: 4 мл/мин; температура: 37.5°C; BPR: 100 бар; УФ: 254 нм.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 3.98$  мин.

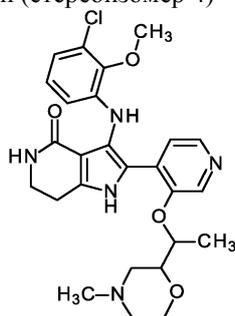
Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = 30.08^\circ \pm 0.91^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл в хлороформе).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) дельта [м.д.]: 0.697 (0.90), 1.026 (1.27), 1.042 (1.28), 1.088 (0.45), 1.137 (0.56), 1.232 (1.77), 1.293 (0.50), 1.358 (5.47), 1.374 (5.50), 1.893 (0.68), 1.920 (1.22), 1.947 (0.76), 1.959 (1.07), 1.966 (0.44), 1.987 (0.74), 1.995 (0.74), 2.016 (0.44), 2.180 (9.88), 2.327 (0.45), 2.523 (1.85), 2.643 (0.83), 2.669 (1.19), 2.749 (0.84), 2.776 (0.82), 2.847 (0.81), 2.865 (1.90), 2.882 (1.25), 3.409 (0.92), 3.419 (1.42), 3.425 (1.62), 3.439 (0.79), 3.640 (0.45), 3.663 (0.82), 3.668 (0.85), 3.691 (0.49), 3.712 (0.49), 3.718 (0.58), 3.724 (0.55), 3.730 (0.61), 3.738 (0.58), 3.744 (0.54), 3.750 (0.58), 3.755 (0.50), 3.891 (16.00), 3.970 (0.75), 3.993 (0.66), 4.638 (0.75), 4.653 (0.92), 4.666 (0.75), 6.146 (1.43), 6.154 (1.30), 6.162 (1.45), 6.170 (1.48), 6.681 (0.60), 6.693 (6.14), 6.701 (2.75), 6.709 (2.40), 6.729 (0.44), 7.162 (1.65), 7.301 (1.65), 7.313 (1.71), 7.521 (3.68), 7.990 (1.16), 8.002 (1.10), 8.403 (1.76), 11.111 (1.82).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.53$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 512$  [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 75.

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({1-[-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-он (стереоизомер 4)



Для получения указанного в заголовке рацемического соединения см. пример 71. Для разделения стереоизомера 3 (см. пример 74) и стереоизомера 4 (пример 75) сначала проводили препаративную хиральную ВЭЖХ с использованием метода, описанного в примере 72. Одну фракцию ( $R_t = 5.5-6.5$  мин.) дополнительно разделяли с помощью другой препаративной хиральной ВЭЖХ (метод см. пример 74) с получением 37 мг указанного в заголовке соединения стереоизомера 4.

Аналитическая хиральная ВЭЖХ:  $R_t = 7.23$  мин.

Оптическое вращение:  $[\alpha]_D = -24.97^\circ \pm 0.50^\circ$  ( $c = 1.0$  г/100 мл в хлороформе).

<sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) дельта [м.д.]: 0.697 (2.05), 0.742 (1.32), 0.760 (1.30), 0.832 (0.55), 0.851 (0.74), 0.973 (0.66), 0.984 (0.67), 0.991 (0.96), 0.999 (0.64), 1.009 (0.72), 1.026 (0.75), 1.042 (0.77), 1.070 (0.82), 1.088 (1.27), 1.106 (1.27), 1.151 (4.27), 1.232 (4.01), 1.293 (1.22), 1.358 (5.91), 1.373 (6.07), 1.894

(0.71), 1.921 (1.28), 1.948 (0.80), 1.959 (1.52), 1.988 (0.82), 1.995 (0.85), 2.017 (0.51), 2.181 (10.00), 2.322 (0.74), 2.326 (0.99), 2.331 (0.74), 2.522 (4.96), 2.643 (0.98), 2.669 (1.77), 2.749 (0.99), 2.777 (0.93), 2.849 (0.99), 2.865 (2.18), 2.882 (1.43), 3.408 (1.14), 3.424 (1.91), 3.640 (0.51), 3.663 (0.93), 3.668 (0.95), 3.692 (0.56), 3.718 (0.67), 3.730 (0.69), 3.743 (0.64), 3.750 (0.64), 3.891 (16.00), 3.969 (0.87), 3.993 (0.79), 4.638 (0.82), 4.653 (1.03), 4.667 (0.80), 6.145 (1.44), 6.154 (1.38), 6.161 (1.41), 6.169 (1.51), 6.681 (0.63), 6.693 (5.87), 6.701 (2.92), 6.709 (2.49), 6.729 (0.47), 7.162 (1.85), 7.300 (1.91), 7.313 (1.96), 7.520 (3.80), 7.990 (1.46), 8.002 (1.40), 8.402 (2.29), 11.110 (1.99).

ЖХ-МС (метод 6):  $R_t = 0.53$  мин; МС (ESI положит.):  $m/z = 512 [M+H]^+$ .

#### Экспериментальный раздел - биологические анализы

Фармакологическую активность соединений в соответствии с изобретением можно оценить с использованием анализов *in vitro* и/или *in vivo*, известных специалисту в данной области техники. Следующие ниже примеры описывают биологическую активность соединений в соответствии с изобретением, не ограничивая его объем каким-либо образом.

Примеры - соединения в соответствии с изобретением тестировали в выбранных биологических анализах один или несколько раз. В случаях, когда тестирование выполняли более одного раза, данные сообщаются либо в виде средних значений, либо в виде медианных значений, где

среднее значение, также называемое средним арифметическим значением, означает сумму полученных значений, деленную на число проведенных тестов, и

медианное значение означает срединное число группы значений при ранжировке в порядке возрастания или убывания. Если число значений в массиве данных нечетное, медиана является срединным значением. Если число значений в массиве данных четное, медиана является средним арифметическим двух срединных значений.

Примеры синтезировали один или несколько раз. Когда синтез проводили более чем один раз, данные из биологических анализов представляют собой средние значения или медианные значения, рассчитанные с использованием массивов данных, полученных при тестированиях одной или нескольких партий синтеза.

Активность *in vitro* соединений настоящего изобретения может быть продемонстрирована в следующих анализах:

Экспрессия и очистка белков EGFR, используемых в биохимических анализах киназной активности

Различные белки EGFR, используемые в биохимических анализах ингибирования киназной активности, получали своими силами, осуществляя экспрессию в клетках насекомых с использованием бакуловирусной системы и последующую очистку, как описано в следующих параграфах.

Экспрессионные конструкции:

молекулы кДНК, кодирующие различные последовательности белков из EGFR человека (P00533) оптимизировали для экспрессии в эукариотических клетках и синтезировали с помощью GeneArt Technology в Life Technologies.

Эти последовательности ДНК кодировали следующие последовательности.

Конструкция EGFR #1, аминокислоты R669 - A1210.

Конструкция EGFR #2, аминокислоты R669 - A1210 и инсерцию аминокислотной последовательности ASV между V769 и D770.

Конструкция EGFR #3, аминокислоты R669 - A1210 и инсерцию аминокислотной последовательности SVD между D770 и N771.

Дополнительно все конструкции EGFR #1 - #3 кодировали: на N-конце сайт расщепления протеазой TEV (вирус гравировки табака) (DYDIPPTTENLYFQG), на C-конце два стоп-кодона и дополнительно 5' и 3' последовательности att-ДНК для клонирования с помощью системы Gateway.

Каждую из четырех конструкций EGFR субклонировали с использованием технологии Gateway в вектор назначения pD-Ins1. Вектор pD-Ins1 представляет собой бакуловирусный трансферный вектор (на основе вектора pVL1393, Pharmingen), который обеспечивает N-концевое слияние GST-метки с интегрированной генной конструкцией. Соответствующие трансферные векторы были названы pD-Ins1\_EGFR #1, pD-Ins1\_EGFR #2, pD-Ins1\_EGFR #3.

## Аминокислотные последовательности EGFR:

## GST-EGFR #1 (Дикий тип)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGL  
 EFPNLPYYIDGDVKLQSMIAIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYG  
 VSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDA  
 LDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFG  
 GGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTENLYFQGRRRHIVRKRTLRLQLEREL  
 VEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAI  
 KELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLL  
 DYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKTQPHV  
 KITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTV  
 WELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRP  
 KFRELIIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDDVVDA  
 DEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFLQRY  
 SDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHY  
 QDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQDFFP  
 KEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

## GST-EGFR #2 (ASV между V769 и D770)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGL  
 EFPNLPYYIDGDVKLQSMIAIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYG  
 VSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDA  
 LDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFG  
 GGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTENLYFQGRRRHIVRKRTLRLQLEREL  
 VEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAI  
 KELREATSPKANKEILDEAYVMASVASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPF  
 GCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKT  
 PQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSY  
 GVTWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDA  
 DSRPKFRELIIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDD  
 VVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFL  
 QRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSR  
 DPHYQDPHSTAVGNPEYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAKGSHQISLDNPDYQQ  
 DFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

## GST-EGFR #3 (SVD между D770 и N771)

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGL  
 EFPNLPYYIDGDVKLQSMIAIRYIADKHNMLGGCPKERAISMLEGAVLDIRYG  
 VSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPPEMLKMFEDRLCHKTYLNGDHVTHPDFMLYDA  
 LDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIQIDKYLKSSKYIAWPLQGWAQTFG  
 GGDHPPKSDPITSLYKKAGSDYDIPTTTENLYFQGRRRHIVRKRTLRLQLEREL  
 VEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAI  
 KELREATSPKANKEILDEAYVMASVDSVDNPHVCRLLGICLTSTVQLITQLMPF  
 GCLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVLVKT  
 PQHVKITDFGLAKLLGAEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSY  
 GVTWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDA  
 DSRPKFRELIIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMDEEDMDD  
 VVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNLQSCPIKEDSFL

QRYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSR  
DPHYQDPHSTAVGNPEYLNVTQPTCVNSTFDSPANWAQKGSQISLDNPDYQQ  
DFFPKAEKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA

Получение рекомбинантного бакуловируса.

В отдельных подходах каждый из трех трансферных векторов котрансфицировали в клетках Sf9 посредством ДНК бакуловируса (Flashbac Gold DNA, Oxford Expression Technologies) с использованием Eugene HD (Roche). Через 5 дней супернатант трансфицированных клеток, содержащих рекомбинантный бакуловир, кодирующий различные EGFR белки, использовали для дальнейшего инфицирования клеток Sf9 для амплификации вируса, при этом титр вируса контролировали с помощью кПЦР.

Экспрессия EGFR в клетках Sf9 с использованием биореактора.

Клетки Sf9, культивируемые (среда Insect-xpress, Lonza, 27°C) в биореакторе Wave с одноразовым культуральным мешком инфицировали при плотности клеток 106 клеток/мл одним из исходных рекомбинантных бакуловирусов при множественности инфицирования 1 и инкубировали в течение 48 ч. Вслед за этим клетки собирали с помощью центрифугирования и клеточную массу замораживали при -80°C.

Очистка слитых белков GST-EGFR.

Очистку слитых белков GST-EGFR успешно выполняли с помощью аффинной хроматографии с использованием глутатион-сефарозной матрицы Glutathion Sepharose 4B (GE Healthcare Life Sciences).

Осажденные центрифугированием клетки (из 4 л клеточной культуры) ресуспендировали в лизирующем буфере (50 mM HEPES pH 7.4, 150 mM NaCl, 5% глицерина, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM MnCl<sub>2</sub>, 0.5 mM Na<sub>2</sub>VO<sub>4</sub>) и лизировали, выполняя цикл замораживания и оттаивания с последующим инкубированием на льду в течение 60 мин. Супернатант центрифугировали при 4000 × g в течение 30 мин. при 4°C. Затем супернатант инкубировали с глутатион-сефарозной матрицей Glutathion Sepharose 4B (в стеклянном бутле, вращающемся в течение 16 часов при 4°C) для связывания слитого белка GST EGFR, промывали промыочным буфером и в заключение связанный белок элюировали, используя элюирующий буфер (лизирующий буфер плюс 25 mM глутатиона), и подвергали шоковой заморозки жидким азотом.

Анализ киназной активности WT-EGFR.

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения по отношению к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) дикого типа количественно оценивали с использованием EGFR анализа на основе TR-FRET, как описано в следующих параграфах.

Рекомбинантный слитый белок N-концевой глутатион-S-трансферазы (GST) и фрагмента EGFR человека (аминокислоты R669 - A1210), экспрессированный в Sf9 клетках насекомых и очищенный с помощью аффинной хроматографии с использованием глутатион-сефарозы, как описано выше, использовали в качестве субстрата для киназной реакции использовали биотинилированный пептид биотин-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (C-конец в амидной форме), который можно приобрести, например, у компании Biosynthan GmbH (Берлин-Бух, Германия).

Для проведения анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали либо в черный малообъемный 384-луночный микротитровальный планшет, либо в черный 1536-луночный микротитровальный планшет (оба - Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора EGFR в водном буфере для анализа [50 mM HEPES pH 7.0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM дитиотреитол, 0.5 mM EGTA, 0.3 mM активированный ортованадат натрия, 0.005% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0.005% (об./об.) твин-20], и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C для обеспечения предварительного связывания тестируемых соединений с ферментом перед началом киназной реакции. Затем киназную реакцию запускали путем добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 3.33 mM => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 2 mM) и субстрата (1.67 мкМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 1 мкМ) в буфер для анализа, и полученную в результате смесь инкубировали в течение времени реакции 30 мин при 22°C. Концентрацию EGFR корректировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для обеспечения осуществления анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла 7.6 пг/мкл. Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл раствора HTRF реагентов для детектирования (83.3 нМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1.67 нМ РТ66-Тб-криптан, меченное криптаном тербия антитело к фосфотирозину от Cisbio Bioassays [взамен РТ66 Тб криптата также можно использовать РТ66 Eu хелат от Perkin Elmer]) в водном растворе ЭДТА (133.3 mM ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 mM HEPES pH 7.5).

Полученную в результате смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида со стрептавидином-XL665 и РТ66-Тб-криптаном. Вслед за этим количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Тб-криптата к стрептавидину-XL665. Таким образом, испускание флуоресценции на длинах волн 620 нм и 665 нм после возбуждения на 337 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например, Pherastar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение значений испускания на длинах волн 665 нм и 622 нм принимали в качестве меры количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора =

0% ингибирование, все другие компоненты для анализа, но без фермента = 100% ингибирование). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитровальном планшете в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений, приготовленные отдельно перед анализом, исходя из уровня 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могут варьироваться в зависимости от используемых устройств для пипетирования) в дублирующих значениях для каждой концентрации, и значения  $IC_{50}$  рассчитывали с использованием программного обеспечения Genedata Screener™.

Анализ киназной активности мутанта EGFR по экзону 20 (D770\_N771insSVD).

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения по отношению к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) с инсерцией аминокислотной последовательности SVD между D770 и N771 количественно оценивали с использованием анализа киназной активности на основе TR-FRET, как описано в следующих параграфах.

Рекомбинантный слитый белок N-концевой глутатион-S-трансферазы (GST) и фрагмента варианта EGFR человека (аминокислоты R669 - A1210 с инсерцией аминокислотной последовательности SVD между D770 и N771 ("EGFR ins SVD"), экспрессированный в Sf9 клетках насекомых и очищенный с помощью аффинной хроматографии с использованием глутатион-сефарозы, как описано выше, использовали в качестве киназы. В качестве субстрата для киназной реакции использовали биотинилированный пептид биотин-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (С-конец в амидной форме), который можно приобрести, например, у компании Biosynthan GmbH (Берлин-Бух, Германия).

Для проведения анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали либо в черный малообъемный 384-луночный микротитровальный планшет, либо в черный 1536-луночный микротитровальный планшет (оба - Greiner Bio-One, Фриickenхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора EGFR в водном буфере для анализа [50 mM HEPES pH 7.0, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM дитиотреитол, 0.5 mM EGTA, 0.3 mM активированный ортованадат натрия, 0.005% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0.005% (об./об.) твин-20], и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C для обеспечения предварительного связывания тестируемых соединений с ферментом перед началом киназной реакции. Затем киназную реакцию запускали путем добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 3.33 мМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 2 мМ) и субстрата (1.67 мкМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 1 мкМ) в буфер для анализа, и полученную в результате смесь инкубировали в течение времени реакции 30 мин при 22°C. Концентрацию EGFR корректировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для обеспечения осуществления анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла 15 пг/мкл. Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл раствора HTRF реагентов для детектирования (83.3 нМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1.67 нМ РТ66-Тб-криплат, меченное криплатом тербия антитело к фосфотирозину от Cisbio Bioassays [взамен РТ66 Тб криптата также можно использовать РТ66 Eu хелат от Perkin Elmer]) в водном растворе ЭДТА (133.3 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 mM HEPES pH 7.5).

Полученную в результате смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида со стрептавидином-XL665 и РТ66-Тб-криплатом. Вслед за этим количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Тб-криптата к стрептавидину-XL665. Таким образом, испускание флуоресценции на длинах волн 620 нм и 665 нм после возбуждения на 337 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например, Pherastar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение значений испускания на длинах волн 665 нм и 622 нм принимали в качестве меры количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирование, все другие компоненты для анализа, но без фермента = 100% ингибирование). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитровальном планшете в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений, приготовленные отдельно перед анализом, исходя из уровня 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могут варьироваться в зависимости от используемых устройств для пипетирования) в дублирующих значениях для каждой концентрации, и значения  $IC_{50}$  рассчитывали с использованием программного обеспечения Genedata Screener™.

Анализ киназной активности мутанта EGFR по экзону 20 (V769\_D770insASV).

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения по отношению к рецептору эпидермального фактора роста (EGFR) с инсерцией аминокислотной последовательности ASV между V769 и D770 количественно оценивали с использованием анализа киназной активности на основе TR-FRET, как описано в следующих параграфах.

Рекомбинантный слитый белок N-концевой глутатион-S-трансферазы (GST) и фрагмента варианта EGFR человека (аминокислоты R669 - A1210 с инсерцией аминокислотной последовательности ASV

между V769 и D770 ("EGFR ins ASV"), экспрессированный в Sf9 клетках насекомых и очищенный с помощью аффинной хроматографии с использованием глутатион-сефарозы, как описано выше, использовали в качестве киназы. В качестве субстрата для киназной реакции использовали биотинилированный пептид биотин-Ahx-AEEEEYFELVAKKK (С-конец в амидной форме), который можно приобрести, например, у компании Biosynthan GmbH (Берлин-Бух, Германия).

Для проведения анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали либо в черный малообъемный 384-луночный микротитровальный планшет, либо в черный 1536-луночный микротитровальный планшет (оба - Greiner Bio-One, Фриickenхаузен, Германия), добавляли 2 мкл раствора EGFR в водном буфере для анализа [50 мМ Hepes pH 7.0, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ дитиотреитол, 0.5 мМ EGTA, 0.3 мМ активированный ортованадат натрия, 0.005% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина, 0.005% (об./об.) твин-20], и смесь инкубировали в течение 15 мин при 22°C для обеспечения предварительного связывания тестируемых соединений с ферментом перед началом киназной реакции. Затем киназную реакцию запускали путем добавления 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 3.33 мМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 2 мМ) и субстрата (1.67 мкМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 1 мкМ) в буфер для анализа, и полученную в результате смесь инкубировали в течение времени реакции 30 мин при 22°C. Концентрацию EGFR корректировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для обеспечения осуществления анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла 2.5 пг/мкл. Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл раствора HTRF реагентов для детектирования (83.3 нМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1.67 нМ РТ66-Тб-криптит, меченное криптитом тербия антитело к антифосфотирозину от Cisbio Bioassays [взамен РТ66 Тб криптита также можно использовать РТ66 Eu хелат от Perkin Elmer]) в водном растворе ЭДТА (133.3 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 50 мМ HEPES pH 7.5).

Полученную в результате смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы обеспечить связывание биотинилированного фосфорилированного пептида со стрептавидином-XL665 и РТ66-Тб-криптитом. Вслед за этим количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от РТ66-Тб-криптита к стрептавидину-XL665. Таким образом, испускание флуоресценции на длинах волн 620 нм и 665 нм после возбуждения на 337 нм измеряли в HTRF считывающем устройстве, например, Pherastar (BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewluxe (Perkin-Elmer). Соотношение значений испускания на длинах волн 665 нм и 622 нм принимали в качестве меры количества фосфорилированного субстрата.

Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирование, все другие компоненты для анализа, но без фермента = 100% ингибирование). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитровальном планшете в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.07 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ, 0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений, приготовленные отдельно перед анализом, исходя из уровня 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могут варьироваться в зависимости от используемых устройств для пипетирования) в дублирующих значениях для каждой концентрации, и значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программного обеспечения Genedata Screener™. В табл. 2 показаны результаты ингибирования в биохимическом анализе с использованием мутанта EGFR.

Таблица 2

Пример №	Анализ киназной активности mutEGFR (D770_N771insSVD) IC <sub>50</sub> [моль/л]
1	1.59 E-10
2	< 7.25 E-11
	7.79 E-11
	7.87 E-11
	9.12 E-11
	1.65 E-10
3	2.00 E-10
	1.37 E-10
4	2.56 E-10
5	< 7.25 E-11
	8.51 E-11
	1.12 E-10
	1.14 E-10
	1.20 E-10
	1.24 E-10
1.36 E-10	

6	1.00 E-10
7	1.37 E-10
8	7.99 E-11
9	8.91 E-11
10	6.69 E-10
11	2.86 E-10
12	7.94 E-11
13	1.39 E-10
14	1.30 E-10
15	1.51 E-10
16	2.28 E-10
17	1.56 E-10
18	1.47 E-10
19	1.13 E-10
20	8.72 E-11
21	1.26 E-10
22	1.53 E-10
23	1.69 E-10
24	2.61 E-10
25	2.82 E-10
26	2.13 E-10
27	1.18 E-10
28	2.49 E-10
29	5.47 E-10
30	3.96 E-10
31	1.33 E-10
32	1.27 E-10
33	2.13 E-10
34	1.93 E-10
35	8.73 E-11
36	1.14 E-10
37	4.00 E-10
38	1.19 E-10
39	3.04 E-10
40	1.15 E-10
41	2.91 E-10
42	1.55 E-10
43	2.25 E-10
44	1.50 E-10
45	4.92 E-10
46	4.33 E-10
47	< 7.25 E-11 1.69 E-10 2.27 E-10 2.30 E-10
48	2.49 E-10
49	1.70 E-10
50	1.70 E-10
51	1.36 E-10
52	2.26 E-10
53	4.26 E-10
54	5.71 E-10

55	2.57 E-10
56	2.58 E-10
57	2.69 E-10
58	1.70 E-10 2.15 E-10 < 2.54 E-10 3.64 E-10
59	2.35 E-10
60	3.05 E-10
61	9.35 E-10
62	2.37 E-10
63	2.65 E-10
64	1.87 E-10
65	1.36 E-10
66	1.82 E-10
67	2.17 E-10
68	2.67 E-10
69	2.33 E-10
70	1.68 E-10
71	4.05 E-10
72	1.41 E-9
73	1.12 E-9
74	6.61 E-10
75	4.99 E-9

Анализ киназной активности Bub1 при высокой концентрации АТФ.

Ингибирующую активность соединений настоящего изобретения в отношении Bub1 при высокой концентрации АТФ количественно оценивали с использованием TR-FRET анализа Bub1 киназной активности при высокой концентрации АТФ, как описано в следующих параграфах.

N-концевой His<sub>6</sub>-меченный рекомбинантный каталитический домен Bub1 человека (аминокислоты 704-1085), экспрессированный в клетках насекомых (His5) и очищенный с помощью Ni-NTA аффинной хроматографии и последующей эксклюзионной хроматографии по размеру, использовали в качестве фермента. В качестве субстрата для киназной реакции использовали биотинилированный пептид биотин-Ahx-VLLPKKSFAEPG - SEQ ID 5 (C-конец в амидной форме), который можно приобрести, например, у компании Biosyntan (Берлин, Германия).

Для проведения анализа 50 нл 100-кратно концентрированного раствора тестируемого соединения в ДМСО пипетировали либо в черный малообъемный 384-луночный микротитровальный планшет, либо в черный 1536-луночный микротитровальный планшет (оба - Greiner Bio-One, Фриккенхаузен, Германия), добавляли 3 мкл раствора аденозинтрифосфата (АТФ, 3.33 мМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 2 мМ) и субстрата (1.67 мкМ => конечная конц. в 5 мкл объема для анализа составляла 1 мкМ) в водном буфере для анализа [50 мМ Tris/HCl pH 7.5, 10 мМ хлорид магния (MgCl<sub>2</sub>), 200 мМ хлорид калия (KCl), 1.0 мМ дитиотреитол (DTT), 0.1 мМ ортованадат натрия, 1% (об./об.) глицерина, 0.01% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина (BSA), 0.005% (об./об.) тритона X-100 (Sigma), и 1x не содержащей ЭДТА полной смеси ингибиторов протеаз (Roche)]. Затем киназную реакцию запускали путем добавления 2 мкл раствора Bub1 в буфере для анализа, и полученную в результате смесь инкубировали в течение времени реакции 60 мин при 22°C. Концентрацию Bub1 корректировали в зависимости от активности партии фермента и выбирали подходящей для обеспечения осуществления анализа в линейном диапазоне, типичная концентрация составляла приблизительно 200 нг/мл. Реакцию останавливали путем добавления 3 мкл раствора TR-FRET реагентов для детектирования (0.167 мкМ стрептавидин-XL665 [Cisbio Bioassays, Кодоле, Франция] и 1.67 нМ антитело к антифосфосерину [Merck Millipore, кат. # 35-002] и 0.67 нМ LANCE EU-W1024 - меченное антитело к мышинному IgG [Perkin-Elmer, номер продукта AD0077, в качестве альтернативы можно использовать меченное криплатом тербия антитело к мышинному IgG от Cisbio Bioassays]) в водном растворе ЭДТА (83.3 мМ ЭДТА, 0.2% (мас./об.) бычьего сывороточного альбумина в 100 мМ HEPES pH 7.5).

Полученную в результате смесь инкубировали в течение 1 ч при 22°C, чтобы позволить образование комплекса между фосфорилированным биотинилированным пептидом и реагентами для детектирования. Вслед за этим количество фосфорилированного субстрата оценивали путем измерения резонансного переноса энергии от Eu-хелата к стрептавидину-XL. Таким образом, испускание флуоресценции на длинах волн 620 нм и 665 нм после возбуждения на 350 нм измеряли в TR-FRET считывающем устройстве, например, Pherastar или Pherastar FS (оба от BMG Labtechnologies, Оффенбург, Германия) или Viewlux (Perkin-Elmer). Соотношение значений испускания на длинах волн 665 нм и 622 нм принимали в качестве меры количества фосфорилированного субстрата. Данные нормализовали (ферментативная реакция без ингибитора = 0% ингибирование, все другие компоненты для анализа, но без фермента = 100% ингибирование). Обычно тестируемые соединения тестировали на одном и том же микротитровальном планшете в 11 различных концентрациях в диапазоне от 20 мкМ до 0.7 нМ (20 мкМ, 5.7 мкМ, 1.6 мкМ,

0.47 мкМ, 0.13 мкМ, 38 нМ, 11 нМ, 3.1 нМ, 0.9 нМ, 0.25 нМ и 0.07 нМ, серии разведений, приготовленные отдельно перед анализом, исходя из уровня 100-кратно концентрированных растворов в ДМСО путем серийных разведений, точные концентрации могут варьироваться в зависимости от используемых устройств для пипетирования) в дублирующих значениях для каждой концентрации, и значения  $IC_{50}$  рассчитывали путем 4-параметрической подгонки. В табл. 3 показаны результаты ингибирования Vub1 в анализе киназной активности при высокой концентрации АТФ.

Таблица 3

Пример №	Vub1 при высокой концентрации АТФ (2 мМ) $IC_{50}$ [моль/л]
1	3.36 E-6
2	6.04 E-6
3	3.33 E-6
4	1.13 E-5
5	1.29 E-5
6	6.31 E-6
7	1.06 E-5
8	7.88 E-6
9	4.23 E-6
10	1.78 E-6
11	4.33 E-6
12	> 2.00 E-5
13	> 2.00 E-5
14	> 2.00 E-5
15	> 2.00 E-5
16	> 2.00 E-5
17	> 2.00 E-5
18	> 2.00 E-5
19	1.14 E-5
20	9.53 E-6
21	3.79 E-6
22	> 2.00 E-5
23	> 2.00 E-5
24	1.94 E-6
25	> 2.00 E-5
26	1.08 E-6
27	> 2.00 E-5
28	> 2.00 E-5
29	1.72 E-5
30	> 2.00 E-5
33	> 2.00 E-5
34	> 2.00 E-5
35	> 2.00 E-5
36	2.82 E-6
37	1.90 E-5
38	> 5.71 E-6
39	> 2.00 E-5
40	8.62 E-6
41	> 2.00 E-5
42	> 2.00 E-5
43	2.41 E-6
45	> 5.71 E-6
46	1.30 E-5
47	5.01 E-6
48	1.22 E-5
49	3.93 E-6

50	3.54 E-6
51	1.52 E-6
52	7.29 E-7
53	1.36 E-6
54	9.94 E-7
55	7.59 E-6
56	1.65 E-5
57	1.40 E-5
58	1.39 E-5
59	1.22 E-5
60	1.64 E-5
62	> 2.00 E-5
63	> 2.00 E-5
64	> 2.00 E-5
65	3.58 E-6
66	5.04 E-6
67	2.08 E-6
68	> 2.00 E-5
69	> 2.00 E-5
70	> 2.00 E-5
71	> 2.00 E-5
72	> 2.00 E-5
73	> 2.00 E-5
74	> 2.00 E-5
75	> 2.00 E-5

Соединения настоящего изобретения могут проявлять еще и другие выгодные свойства, такие как более мощное ингибирование мутанта EGFR с инсерцией в экзоне 20, в сопоставлении с ингибированием EGFR дикого типа, что может быть полезно для снижения потенциальной токсичности, возникающей из-за чрезмерного ингибирования EGFR дикого типа.

Описание клеточных данных (WT, insSVD).

Клетки 293T из ATCC трансфицировали экспрессионными конструкциями pBAbE<sub>1</sub> для WT EGFR или EGFR-insSVD и pCL-Eco упаковывающим вектором с использованием реагента для трансфекции Fugene-6 от Promega. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 48 ч. Ретровирус собирали путем фильтрования супернатанта среды через 0.45 мкм фильтр.

Клетки Ba/F3, приобретенные у DSMZ, выращивали в RPMI + 10% FBS + 10 нг/мл IL-3 и инфицировали отфильтрованным ретровирусным супернатантом при разведении 1:2. Полибрен добавляли до концентрации 8 мкг/мл, планшеты вращали в течение 90 мин, и инкубировали в течение ночи при 37°C. Через 24 ч после инфицирования к инфицированным клеткам добавляли 2 мкг/мл пуромицина, и клетки непрерывно выращивали в присутствии пуромицина и 10 нг/мл IL-3. Были созданы следующие стабильно экспрессирующие клеточные линии Ba/F3: Ba/F3-EGFR-WT, Ba/F3-EGFR-insSVD, (Ba/F3 - вектор-контроль).

Для анализов выживаемости клеток, клетки Ba/F3 выращивали до плотности 1-2 миллиона клеток на мл, центрифугировали и ресуспендировали в среде без IL-3, и повторно высевали при концентрации 200,000-500,000 клеток на мл. Клетки, эктопически экспрессирующие WT EGFR или EGFR-insSVD высевали с 10 нг/мл Millipore Culture grade EGF. Клетки, эктопически экспрессирующие пустой вектор pBAbE<sub>1</sub>, высевали с 10 нг/мл IL-3.

Спустя 2 дня клетки высевали в объеме 50 мкл в 384-луночный планшет при концентрации 4000 клеток на лунку в случае клеток, анализируемых в отсутствие IL-3, и 2000 клеток на лунку в случае клеток, анализируемых в присутствии IL-3. 100 нл соединения добавляли в каждую лунку с использованием 100 нл устройства Pin Head, и планшеты инкубировали при 37°C в течение 48 ч.

Выживаемость клеток измеряли путем добавления 20 мкл реагента Cell Titer-Glo Luminescent Cell Viability Reagent, разведенного 1:3 в PBS. Планшеты герметично закрывали Perkin Elmer Top-Seal, несколько раз переворачивали для перемешивания, и сразу же центрифугировали при 1000 об/мин в течение 2 мин. Планшеты инкубировали в условиях низкой освещенности в течение 8-10 мин и измеряли люминесценцию. Значения IC<sub>50</sub> для примеров показаны в табл. 4.

Таблица 4

Пример №	ВА/ФЗ (insSVD) IC <sub>50</sub> [моль/л]	ВА/ФЗ (дикий тип) IC <sub>50</sub> [моль/л]
1	9.80 E-9	3.66 E-7
2	7.12 E-9	2.92 E-7
3	2.28 E-8	7.55 E-7
4	1.95 E-8	4.52 E-7
5	9.73 E-9	2.62 E-7
6	5.03 E-8	7.85 E-7
7	1.80 E-8	2.92 E-7
8	8.18 E-9	1.21 E-7
9	3.27 E-8	3.03 E-7
10	1.11 E-8	4.96 E-7
11	1.87 E-8	7.01 E-7
12	2.28 E-8	5.74 E-7
13	1.57 E-7	1.52 E-6
14	1.05 E-8	3.87 E-7
15	1.53 E-8	4.26 E-7
16	1.26 E-7	1.05 E-6
17	9.53 E-9	2.31 E-7
18	2.79 E-8	5.79 E-7
19	2.91 E-8	5.32 E-7
20	8.25 E-9	3.13 E-7
21	8.49 E-9	3.41 E-7
22	4.19 E-8	5.44 E-7
23	7.10 E-8	6.48 E-7
24	3.46 E-8	4.44 E-7
25	1.83 E-8	3.49 E-7
26	8.99 E-8	8.39 E-7
27	1.69 E-8	5.02 E-7
28	1.26 E-7	1.24 E-6
29	3.36 E-8	6.21 E-7
30	1.93 E-8	4.07 E-7
33	1.02 E-7	5.57 E-7
34	1.20 E-8	2.04 E-7
35	2.15 E-8	2.61 E-7
36	6.81 E-8	8.45 E-7
37	3.57 E-8	3.48 E-7
38	2.93 E-8	4.19 E-7
39	4.40 E-8	6.30 E-7
40	1.19 E-7	8.67 E-7
41	7.75 E-8	6.95 E-7
42	1.98 E-8	5.96 E-7
43	6.05 E-8	1.25 E-6
44	2.57 E-8	
45	1.11 E-7	1.64 E-6
46	1.01 E-8	3.76 E-7
47	4.16 E-8	7.15 E-7
48	1.88 E-8	3.79 E-7
49	5.36 E-8	7.85 E-7
50	8.82 E-9	3.61 E-7

51	4.67 E-8	7.42 E-7
52	1.34 E-8	5.47 E-7
53	2.13 E-8	4.08 E-7
54	8.09 E-8	9.17 E-7
55	1.24 E-7	1.31 E-6
56	1.19 E-8	4.35 E-7
57	2.80 E-8	5.39 E-7
58	2.98 E-8	5.19 E-7
59	1.86 E-8	3.36 E-7
60	5.27 E-8	9.46 E-7
61	3.00 E-7	3.77 E-6
62	2.67 E-8	6.97 E-7
63	1.47 E-7	1.37 E-6
64	7.58 E-9	2.71 E-7
65	1.34 E-8	2,87 E-7
66	7.52 E-9	2,52 E-7
67	2.90 E-8	1,98 E-7
68	3.73 E-8	6,44 E-7
69	7.17 E-9	3,12 E-7
70	6.79 E-8	7,14 E-7
71	1.32 E-7	1,42 E-6
72	6.73E-8	9.57 E-7
73	7.80 E-8	1.28 E-6
74	5.11 E-8	8.28 E-7
75	5.71 E-7	3,90 E-6

В отличие от заявленных соединений данного изобретения, соединения, заявленные в ближайшем аналоге WO 2016/120196, не проявляют выгодных комбинированных свойств, описанных выше. Это показано в табл. 5.

Таблица 5

WO 2016/120196 Пример №	Анализ киназной активности mutEGFR (D770_N771insSVD) IC <sub>50</sub> [моль/л]	Ва/Ф3 (insSVD) IC <sub>50</sub> [моль/л]	Ва/Ф3 (дикий тип) IC <sub>50</sub> [моль/л]
38	2,24 E-7	> 2,00 E-6	5,91 E-6
41	3,43 E-8	> 2,00 E-6	5,02 E-6
45	1,28 E-8	> 2,00 E-6	4,04 E-6

Описание клеточных данных (клетки Ва/Ф3, сверхэкспрессирующие мутант EGFR, отличный от insSVD).

Клетки 293Т из ATCC трансфицировали экспрессионными конструкциями pBABE<sub>уно</sub> для мутанта EGFR (V769\_D770insASV, D770\_N771insNPG, N771\_P772insH, H773\_V774insNPH, E746\_A750del, L858R, D770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S, L858R C797S, L861Q) или мутанта ERBB2 (A775\_G776insYVMA) и pCL-Eco упаковывающим вектором с использованием реагента для трансфекции Fugene-6 от Promega. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 48 ч. Ретровирус собирали путем фильтрования супернатанта среды через 0.45 мкм фильтр.

Клетки Ва/Ф3, приобретенные у DSMZ, выращивали в RPMI + 10% FBS + 10 нг/мл IL-3 и инфицировали отфильтрованным ретровирусным супернатантом при разведении 1:2. Полибрен добавляли до концентрации 8 мкг/мл, планшеты вращали в течение 90 мин, и инкубировали в течение ночи при 37°C. Через 24 ч после инфицирования к инфицированным клеткам добавляли 2 мкг/мл пурамицина, и клетки непрерывно выращивали в присутствии пурамицина и 10 нг/мл IL-3. Были созданы следующие стабильно экспрессирующие клеточные линии Ва/Ф3: Ва/Ф3-EGFR-V769\_D770insASV, Ва/Ф3-EGFR-D770\_N771insNPG, Ва/Ф3-EGFR-N771\_P772insH, Ва/Ф3-EGFR-H773\_V774insNPH, Ва/Ф3-EGFR-E746\_A750del, Ва/Ф3-EGFR-L858R, Ва/Ф3-EGFR-D770\_N771insSVD C797S, Ва/Ф3-EGFR-E746\_A750del C797S, Ва/Ф3-EGFR-L858R C797S, Ва/Ф3-EGFR L861Q и Ва/Ф3-ERBB2-A775\_G776insYVMA (Ва/Ф3 - вектор-контроль).

Для анализов выживаемости клеток, клетки Ва/Ф3 выращивали до плотности 1-2 миллиона клеток на мл, центрифугировали и ресуспендировали в среде без IL-3, и повторно высевали при концентрации 200,000-500,000 клеток на мл. Клетки, эктопически экспрессирующие WT EGFR, высевали с 10 нг/мл Millipore Culture grade EGF, и клетки Ва/Ф3, содержащие мутант EGFR или мутант ERBB2, выращивали без EGF. Клетки, эктопически экспрессирующие пустой вектор pBABE<sub>уно</sub>, высевали с 10 нг/мл IL-3.

Спустя 2 дня клетки высевали в объеме 50 мкл в 384-луночный планшет при концентрации 4000 клеток на лунку в случае клеток, анализируемых в отсутствие IL-3, и 2000 клеток на лунку в случае клеток, анализируемых в присутствии IL-3. 100 нл соединения добавляли в каждую лунку с использованием 100 нл устройства Pin Head, и планшеты инкубировали при 37°C в течение 48 ч.

Выживаемость клеток измеряли путем добавления 20 мкл реагента Cell Titer-Glo Luminescent Cell

Viability Reagent, разведенного 1:3 в PBS. Планшеты герметично закрывали Perkin Elmer Top-Seal, несколько раз переворачивали для перемешивания, и сразу же центрифугировали при 1000 об/мин в течение 2 мин. Планшеты инкубировали в условиях низкой освещенности в течение 8-10 мин и измеряли люминесценцию. Значения IC<sub>50</sub> для примеров показаны в табл. 6, 7, 8 и 9.

Описание клеточных данных (клетки PC9, EGFRex19del).

Клетки PC9 были приобретены в ATCC. 400 клеток PC9 на лунку высевали в среду для выращивания (DMEM, 10% FCS) в 384-луночный планшет (CORNING #3571). Контрольный планшет для определения нулевого момента времени засеивали в тот же день. Все планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C. Через 24 часа добавляли тестируемое соединение в 7-ступенчатом разведении с использованием HP Compound printer и инкубировали при 37°C в течение 72 ч. Через 3 дня в каждую лунку добавляли 30 мкл/лунку раствора CTG (раствор Promega Cell Titer Glo; кат. № G755B и G756B), смесь инкубировали в течение 30 минут и планшет считывали на приборе PheraStar. Пролиферацию рассчитывали после вычитания значений люминесценции в нулевой момент времени из значений дня 4 и сравнения с необработанными лунками.

Значения IC<sub>50</sub> определяли с использованием четырехпараметрической подгонки. Значения IC<sub>50</sub> для примеров показаны в табл. 9.

Описание клеточных данных (клетки HCC-827, EGFRex19del).

Клетки HCC-827 были приобретены в ATCC. 400 клеток HCC-829 на лунку высевали в среду для выращивания (RPMI1640, 10% FCS) в 384-луночный планшет (CORNING #3571). Контрольный планшет для определения нулевого момента времени засеивали в тот же день. Все планшеты инкубировали в течение ночи при 37°C. Через 24 часа тестируемое соединение добавляли в 7-ступенчатом разведении с использованием HP Compound printer, и инкубировали при 37°C в течение 72 ч. Через 3 дня в каждую лунку добавляли 30 мкл/лунку раствора CTG (раствор Promega Cell Titer Glo; кат. № G755B и G756B), смесь инкубировали в течение 30 минут и планшет считывали на приборе PheraStar. Пролиферацию рассчитывали после вычитания значений люминесценции в нулевой момент времени из значений дня 4 и сравнения с необработанными лунками.

Значения IC<sub>50</sub> определяли с использованием четырехпараметрической подгонки. Значения IC<sub>50</sub> для примеров показаны в табл. 9.

Таблица 6  
(инсерционные мутации в экзоне 20 EGFR)

Пример №	BA/F3 (insNPG) IC <sub>50</sub> [моль/л]	BA/F3 (ASV) IC <sub>50</sub> [моль/л]	BA/F3 (EGFR N771_772 insH) IC <sub>50</sub> [моль/л]	BA/F3 (EGFR H773_774 insNPH) IC <sub>50</sub> [моль/л]
2	4.44 E-9	4.66 E-9	7.48 E-9	2.82 E-8
5	2.63 E-8	2.87 E-8	1.15 E-8	7.93 E-8
8	1.16 E-8	9.62 E-9	4.91 E-9	2.31 E-8
14	1.25 E-8	1.64 E-8	7.60 E-9	6.58 E-8
20	1.47 E-8	1.17 E-8	6.59 E-9	5.67 E-8
21	5.65 E-9	7.78 E-9	4.22 E-9	2.76 E-8
32	9.38 E-9	1.32 E-8	1.10 E-8	4.73 E-8
42	1.20 E-8	1.41 E-8	6.01 E-9	4.85 E-8
46	1.43 E-8	1.17 E-8	5.77 E-9	3.89 E-8
48	4.24 E-8	4.18 E-8	1.76 E-8	1.42 E-7
50	1.13 E-8	1.04 E-8	7.42 E-9	4.03 E-8
56	6.96 E-9	1.41 E-8	7.36 E-9	4.89 E-8

Таблица 7  
(классические активирующие и редкие мутации EGFR)

Пример №	BA/F3 (EGFR E746_A750del) IC <sub>50</sub> [моль/л]	BA/F3 (EGFR L858R) IC <sub>50</sub> [моль/л]	BA/F3 (EGFR L861Q) IC <sub>50</sub> [моль/л]
2	< 1.58 E-10	5.25 E-10	1.48 E-8
5	7.39 E-10	2.03 E-9	3.09 E-8
8	< 1.58 E-10	7.01 E-10	1.37 E-8
14	1.72 E-9	1.22 E-9	2.01 E-8
20	3.32 E-10	9.64 E-10	1.62 E-8
21	2.03 E-10	6.44 E-10	7.34 E-9
32	2.89 E-9	1.06 E-9	1.74 E-8
42	4.86 E-10	1.51 E-9	1.88 E-8
46	1.05 E-9	9.57 E-10	1.58 E-8
48	1.43 E-9	2.36 E-9	3.97 E-8
50	1.10 E-9	1.07 E-9	2.40 E-8
56	8.92 E-10	1.34 E-9	2.95 E-8

Таблица 8  
(пределы приобретенной резистентности)

Пример №	ВА/Ф3 (EGFR 0770_N771 insSVD C797S) IC <sub>50</sub> [моль/л]	ВА/Ф3 (EGFR E746_A750del C797S) IC <sub>50</sub> [моль/л]	ВА/Ф3 (EGFR L858R C797S) IC <sub>50</sub> [моль/л]
2	8.22 E-9	2.20 E-10	6.03 E-10
5	3.70 E-8	6.68 E-10	2.67 E-9
8	1.46 E-8	2.47 E-10	1.20 E-9
14	2.49 E-8	3.79 E-10	1.91 E-9
20	1.22 E-8	3.49 E-10	7.91 E-10
21	7.84 E-9	2.59 E-10	4.44 E-10
32	1.58 E-8	5.11 E-10	1.12 E-9
42	1.93 E-8	4.94 E-10	1.63 E-9
46	1.85 E-8	4.00 E-10	1.13 E-9
48	5.66 E-8	7.76 E-10	2.56 E-9
50	2.07 E-8	3.48 E-10	1.60 E-9
56	1.40 E-8	4.23 E-10	1.31 E-9

Таблица 9  
(мутанты ERBB2, PC9, HCC-827)

Пример №	ВА/Ф3 (ERBB2 A775_G776 insYVMA) IC <sub>50</sub> [моль/л]	PC9 IC <sub>50</sub> [моль/л]	HCC-827 IC <sub>50</sub> [моль/л]
2	8.31 E-9	6.73 E-10	< 3,00 E-9
5	3.18 E-8	1.94 E-9	< 3,00 E-9
8	1.31 E-8	7.38 E-10	< 3,00 E-9
14	1.36 E-8	2.12 E-9	< 3,00 E-9
20	2.35 E-8	2.68 E-9	< 3,00 E-9
21	1.34 E-8	1.16 E-9	< 3,00 E-9
32	1.67 E-8	1.70 E-9	< 3,00 E-9
42	1.32 E-8	4.03 E-9	< 3,00 E-9
46	1.10 E-8	2.89 E-9	< 3,00 E-9
48	3.98 E-8	3.40 E-9	< 3,00 E-9
50	1.03 E-8	6.82 E-9	< 3,00 E-9
56	1.35 E-8	1.74 E-9	< 3,00 E-9

**Ссылочная литература**

- Arcila и др., 2012: Arcila и др., *Clin Cancer Res.*, 15 сент. 2012 г.; 18(18): 4910-8
- Chen и др., 2016: Chen и др., *Onco Targets Ther.*, 8 июля 2016 г.; 9: 4181-6
- Chiu и др., 2015: Chiu и др., *J Thorac Oncol.* 2015 г.; 10: 793–799
- Doebele и др., 2018: Doebele и др., постер 338, представленный на 54-й ежегодной встрече Американского общества клинической онкологии, 1–5 июня 2018 г, Чикаго, Иллинойс
- Floc'h и др., 2018: Floc'h и др., *Mol Cancer Ther.*, май 2018 г., 17(5): 885-896
- Hasako и др., 2018: Hasako и др., *Mol Cancer Ther.*, авг. 2018 г.; 17(8): 1648-1658
- Jang и др., 2018: Jang и др., *Angew Chem*, Международное изд. на англ. яз., 3 сент. 2018 г.; 57(36): 11629–11633
- Мок и др., 2009: Мок и др., *N Engl J Med.*, 3 сент. 2009 г.; 361(10): 947-57
- Мок и др., 2017: Мок и др., *N Engl J Med.* 16 фев. 2017 г.; 376(7): 629-640
- Oxnard и др., 2013: Oxnard и др., *J Thorac Oncol.*, фев. 2013 г.; 8(2): 179–184
- Oxnard и др., 2018: Oxnard и др., *JAMA Oncol.* 2018 г.; 4(11): 1527-1534
- Paetz и др., 2004: Paetz и др., *Science*, 4 июня 2004 г.; 304(5676): 1497-500
- Пао и др., 2005: Пао и др., *PLoS Med.*, март 2005 г.; 2(3): e73
- Пао и др., 2010: Пао и Chmielecki, *Nat Rev Cancer.*, ноябрь 2010 г.; 10(11): 760-74
- Ramalingam и др., 2018a: Ramalingam и др., *J Clin Oncol.*, 20 марта 2018 г.; 36(9): 841-849.
- Ramalingam и др., 2018b: Ramalingam и др., *ESMO 2018; Annals Oncol.*, окт. 2018 г.: 29 (Дополнение 8)
- Robichaux и др., 2018: Robichaux и др., *Nat Med.*, май 2018 г.; 24(5): 638-646
- Sequist и др., 2013: Sequist и др., *J Clin Oncol.*, 20 сент. 2013 г.; 31(27): 3327-34
- Soria и др., 2018: Soria и др., *N Engl J Med.*, 11 янв. 2018 г.; 378(2): 113-125
- Thress и др., 2015: Thress и др., *Nat Med.*, июнь 2015 г.; 21(6): 560–562
- Yang и др., 2015: Yang и др., *Lancet Oncol.*, июль 2015 г.; 16(7):830-8
- Yasuda, 2013: Yasuda, *Sci Transl Med.*, 18 дек. 2013 г.; 5(216): 216ra177.

## Перечень последовательностей

- <110> БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЬШАФТ,  
ДЗЕ БРОД ИНСТИТЮТ, ИНК.,  
ДЭЙНА-ФАРБЕР КЭНСЕР ИНСТИТЮТ, ИНК.
- <120> 4Н-ПИРРОЛО[3,2-С]ПИРИДИН-4-ОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ
- <130> ВНС 18 3 053
- <160> 7
- <170> BiSSAP 1.3.6
- <210> 1  
<211> 1210  
<212> белок  
<213> человек
- <220>  
<223> EGFR человека, номер доступа в UniProt: P00533-1
- <400> 1  
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala  
1 5 10 15  
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
20 25 30  
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
35 40 45  
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
50 55 60  
Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
65 70 75 80  
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
85 90 95  
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr  
100 105 110  
Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn  
115 120 125  
Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
130 135 140  
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu  
145 150 155 160  
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met  
165 170 175  
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro  
180 185 190  
Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln  
195 200 205  
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg  
210 215 220  
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
225 230 235 240  
Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
245 250 255  
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
260 265 270  
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
275 280 285  
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly  
 530 535 540  
 Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
 545 550 555 560  
 Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
 565 570 575  
 Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
 580 585 590  
 Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp  
 595 600 605  
 Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys  
 610 615 620  
 Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly  
 625 630 635 640  
 Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu  
 645 650 655  
 Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His  
 660 665 670  
 Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu  
 675 680 685  
 Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu  
 690 695 700  
 Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser  
 705 710 715 720  
 Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu  
 725 730 735  
 Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser  
 740 745 750  
 Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser  
 755 760 765  
 Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser  
 770 775 780  
 Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp  
 785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn  
 805 810 815  
 Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg  
 820 825 830  
 Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro  
 835 840 845  
 Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp  
 885 890 895  
 Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser  
 900 905 910  
 Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu  
 915 920 925  
 Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr  
 930 935 940  
 Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys  
 945 950 955 960  
 Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln  
 965 970 975  
 Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro  
 980 985 990  
 Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp  
 995 1000 1005  
 Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe  
 1010 1015 1020  
 Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala  
 1025 1030 1035 1040  
 Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln  
 1045 1050 1055  
 Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp  
 1060 1065 1070  
 Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro  
 1075 1080 1085  
 Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser  
 1090 1095 1100  
 Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser  
 1105 1110 1115 1120  
 Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro  
 1125 1130 1135  
 Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp  
 1140 1145 1150  
 Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp  
 1155 1160 1165  
 Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn  
 1170 1175 1180  
 Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val  
 1185 1190 1195 1200  
 Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205 1210

<210> 2  
 <211> 3859  
 <212> PHK  
 <213> человек

<220>  
 <223> EGFR человека, NCBI эталонная последовательность: NM\_001346897.1

&lt;400&gt; 2

gtccgggcag cccccggcgc agcgcggccg cagcagcctc cgccccccgc acggtgtgag 60  
 cgccccgacgc ggccgaggcg gccggagtcc cgagctagcc ccggcggccg ccgccgccca 120  
 gaccggacga caggccacct cgtcggcgtc cgccccgagtc cccgcctcgc cgccaacgcc 180  
 acaaccaccg cgcacggccc cctgactccg tccagtattg atcgggagag ccggagcgag 240  
 ctcttcgggg agcagcgatg cgacctccg ggacggccgg ggcagcgtc ctggcgtgc 300  
 tggctgcgct ctgcccggcg agtcgggctc tggaggaaaa gaaagtftgc caaggcacga 360  
 gtaacaagct cagcagttg ggcactttg aagatcattt tctcagcctc cagaggatgt 420  
 tcaataactg tgagggtgic ctggggaatt tggaaattac ctatgtcag aggaattatg 480  
 atctttcctt cttaaagacc atccaggagg tggtggfta tgcctcatt gcctcaaca 540  
 cagtggagcg aattcctttg gaaaacctgc agatcatcag aggaaatag tactacgaaa 600  
 attcctatgc cttagcagtc ttatctaact atgatcaaa taaaaccgga ctgaaggagc 660  
 tgcccatgag aaatttacg ggccaaaagt gtgatccaag ctgtcccaat gggagctgct 720  
 ggggtgcagg agaggagaac tgccagaaac tgacccaaat catctgtgcc cagcagtgct 780  
 ccgggcgctg ccgtggcaag tccccagtg actgctgcca caaccagtgt gctgcaggct 840  
 gcacaggccc ccgggagagc gactgcctgg tctgcccaa attccgagac gaagccacgt 900  
 gcaaggacac ctgccccca ctcatgctct acaacccac cacgtaccag atggatgta 960  
 accccgaggg caaatacagc tttggtgcca cctgcgtgaa gaagtgtccc cgtaattatg 1020  
 tggtgacaga tcacggctcg tgcgtccgag cctgtggggc cgacagctat gagatggagg 1080  
 aagacggcgt ccgcaagtgt aagaagtgcg aagggccttg ccgcaaagtg tgtaacggaa 1140  
 taggtattgg tgaattaaa gactcactct ccataaatgc tacgaatatt aaacactca 1200  
 aaaactgcac ctccatcagt ggcatctcc acatcctgcc ggtggcattt aggggtgact 1260  
 ccttcacaca tactctctct ctggatccac aggaactgga tattctgaaa accgtaaagg 1320  
 aatcacagg gttttgctg attcaggctt ggctgaaaa caggacggac ctccatgct 1380  
 ttgagaacct agaaatcata cgcggcagga ccaagcaaca tggtcagttt tctcttcag 1440  
 tcgtcagcct gaacataaca tcctgggat tacgctccct caaggagata agtgateggag 1500  
 atgtgataat ttcaggaaac aaaaattgt gctatgcaa tacaataaac tggaaaaaac 1560  
 tgtttgggac ctccggtcag aaaacaaaa ttataagcaa cagaggtgaa aacagctgca 1620  
 aggccacagg ccaggtctgc catgcttgt gctccccga gggctgctgg ggccccgagc 1680  
 ccagggactg cgtctcttc cggaatgta gccgaggcag ggaatgcgtg gacaagtgca 1740  
 acctctgga gggtagacca agggagtttg tggagaactc tgatgcata cagtccacc 1800  
 cagagtgcct gcctcaggcc atgaacatca cctgcacagg acggggacca gacaactgta 1860

tccagtgtgc cactacatt gacggcccc actgctcaa gacctcccc gcaggagtca 1920  
tgggagaaaa caacacctg gtctggaagt acgcagacgc cggccatgtg tgccacctgt 1980  
gcatcaaaa ctgcacctac ggatgcactg ggccaggctt tgaaggctgt ccaacgaatg 2040  
ggcctaagat cccgtccatc gccactggga tggfgggggc cctcctcttg ctgctgggtg 2100  
tggccctggg gatcggcctc tcatgcgaa ggcgccacat cgttcggaag cgcacgctgc 2160  
ggaggctgct gcaggagagg gagcttggg agcctcttac acccagtgga gaagctcca 2220  
accaagctct cttgaggatc tgaaggaaa ctgaattcaa aaagatcaaa gtgctgggct 2280  
ccggtgcgtt cggcacggtg tataaggac tctggatccc agaaggtgag aaagttaaa 2340  
ttcccgtgc tatcaaggaa ttaagagaag caacatctcc gaaagccaac aaggaaatcc 2400  
tcgatgaagc ctactgatg gccagcgtgg acaaccccca cgtgtgccgc ctgctgggca 2460  
tctgcctcac ctccaccgtg cagctcatca cgcagctcat gccctcggc tgcctcctgg 2520  
actatgtccg ggaacacaaa gacaatattg gctcccagta cctgctcaac tgggtgtgtc 2580  
agatcgaaa gggcatgaac tacttggagg accgtcgtt ggtgcaccgc gacctggcag 2640  
ccaggaactg actggtgaaa acaccgcagc atgtcaagat cacagattt gggctggcca 2700  
aactgctggg tgcggaagag aaagaatacc atgcagaagg aggcaaagt cctatcaagt 2760  
ggatggcatt ggaatcaatt ttacacagaa tctatacca ccagagtgat gtctggagct 2820  
acggggtgac tgttgggag ttgatgacct ttgatccaa gccatgatg ggaatccctg 2880  
ccagcgagat ctctccatc ctggagaaa gagaacgct ccctcagcca cccatagtga 2940  
ccatcgatg ctacatgatc atggtcaagt gctggatgat agacgcagat agtcgcccc 3000  
agttccgtga gttgatcctc gaattctcca aaatggccc agacccccag cgctacctg 3060  
tcattcaggg ggatgaaga atgcatttc caagctctac agactccaac ttctaccgtg 3120  
ccctgatgga tgaagaagc atggacgacg tggatgatgc cgacgagtac ctcatccac 3180  
agcagggctt ctcagcagc cctccactg cacggactcc cctcctgagc tctctgagt 3240  
caaccagcaa caattccacc gtggcttga ttgatagaaa tgggctgcaa agctgtcca 3300  
tcaaggaaga cagcttcttg cagcgataca gctcagacc cacaggcgc ttgactgagg 3360  
acagcataga cgacacctc ctcccagtgc ctggtgagtg gctgtctgg aaacagctc 3420  
gctcctcaac ctctcgacc cactcagcag cagecagctt ccagtgtcca agccaggtgc 3480  
tccctccagc atctccagag ggggaaacag tggcagatt gcagacacag tgaaggcgt 3540  
aaggagcaga taaacacatg accgacctg cacaagctt ttgtgtgtc tgggtgttg 3600  
ctgtacctt gttgaagaa tgaatctga aaattctag cttatgaagc aaatcacgga 3660  
catacacatc tgtgtgtgt agtgttcatg atgtgtgtac atctgtgtat gtgtgtgtgt 3720

gtatgtgtgt gtttgtagca gatttgatcc ctgttctctc tgctggctct atcttgacct 3780

gtgaaacgta tatttaacta attaaatatt agttaatatt aataaatatt aagctttatc 3840

сagaaaaaaaaaaaaaaaa 3859

<210> 3

<211> 788

<212> белок

<213> человек

<220>

<223> GST-EGFR (дикий тип)

<400> 3

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Ile Thr Ser

210 215 220

Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Thr Glu

225 230 235 240

Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr

245 250 255

Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro

260 265 270

Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr

275 280 285

Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val

290 295 300

Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val

305 310 315 320

Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu

325 330 335

Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val

340 345 350

Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr  
 355 360 365  
 Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys  
 370 375 380  
 Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala  
 385 390 395 400  
 Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu  
 405 410 415  
 Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr  
 420 425 430  
 Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His  
 435 440 445  
 Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile  
 450 455 460  
 Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val  
 465 470 475 480  
 Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile  
 485 490 495  
 Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro  
 500 505 510  
 Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys  
 515 520 525  
 Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile  
 530 535 540  
 Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln  
 545 550 555 560  
 Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr  
 565 570 575  
 Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp  
 580 585 590  
 Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser  
 595 600 605  
 Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr  
 610 615 620  
 Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu  
 625 630 635 640  
 Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr  
 645 650 655  
 Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn  
 660 665 670  
 Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr  
 675 680 685  
 His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln  
 690 695 700  
 Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val  
 705 710 715 720  
 Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala  
 725 730 735  
 Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln  
 740 745 750  
 Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser  
 755 760 765  
 Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu  
 770 775 780  
 Phe Ile Gly Ala  
 785

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 791

&lt;212&gt; белок

&lt;213&gt; человек

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; GST-EGFR (ASV между V769 и D770)

&lt;400&gt; 4

Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro

1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu

20 25 30

Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu

35 40 45

Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys

50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn

65 70 75 80

Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu

85 90 95

Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser

100 105 110

Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu

115 120 125

Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn

130 135 140

Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp

145 150 155 160

Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu

165 170 175

Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr

180 185 190

Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala

195 200 205

Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Ile Thr Ser

210 215 220

Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Thr Glu

225 230 235 240

Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr

245 250 255

Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro

260 265 270

Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr

275 280 285

Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val

290 295 300

Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val

305 310 315 320

Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu

325 330 335

Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Ala Ser Val Asp Asn

340 345 350

Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln

355 360 365

Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg

370 375 380

Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val

385 390 395 400

Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His

405 410 415

Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val

420 425 430

Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys

435 440 445

Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu

450 455 460  
 Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
 465 470 475 480  
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr  
 485 490 495  
 Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu  
 500 505 510  
 Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met  
 515 520 525  
 Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu  
 530 535 540  
 Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu  
 545 550 555 560  
 Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser  
 565 570 575  
 Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val  
 580 585 590  
 Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro  
 595 600 605  
 Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn  
 610 615 620  
 Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro  
 625 630 635 640  
 Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly  
 645 650 655  
 Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu  
 660 665 670  
 Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn  
 675 680 685  
 Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro  
 690 695 700  
 His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu  
 705 710 715 720  
 Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala  
 725 730 735  
 His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp  
 740 745 750  
 Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe  
 755 760 765  
 Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 770 775 780  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 785 790

<210> 5  
 <211> 791  
 <212> белок  
 <213> человек

<220>  
 <223> GST-EGFR (SVD между D770 и N771)

<400> 5  
 Met Ser Pro Ile Leu Gly Tyr Trp Lys Ile Lys Gly Leu Val Gln Pro  
 1 5 10 15  
 Thr Arg Leu Leu Leu Glu Tyr Leu Glu Glu Lys Tyr Glu Glu His Leu  
 20 25 30  
 Tyr Glu Arg Asp Glu Gly Asp Lys Trp Arg Asn Lys Lys Phe Glu Leu  
 35 40 45  
 Gly Leu Glu Phe Pro Asn Leu Pro Tyr Tyr Ile Asp Gly Asp Val Lys  
 50 55 60

Leu Thr Gln Ser Met Ala Ile Ile Arg Tyr Ile Ala Asp Lys His Asn  
 65 70 75 80  
 Met Leu Gly Gly Cys Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ile Ser Met Leu Glu  
 85 90 95  
 Gly Ala Val Leu Asp Ile Arg Tyr Gly Val Ser Arg Ile Ala Tyr Ser  
 100 105 110  
 Lys Asp Phe Glu Thr Leu Lys Val Asp Phe Leu Ser Lys Leu Pro Glu  
 115 120 125  
 Met Leu Lys Met Phe Glu Asp Arg Leu Cys His Lys Thr Tyr Leu Asn  
 130 135 140  
 Gly Asp His Val Thr His Pro Asp Phe Met Leu Tyr Asp Ala Leu Asp  
 145 150 155 160  
 Val Val Leu Tyr Met Asp Pro Met Cys Leu Asp Ala Phe Pro Lys Leu  
 165 170 175  
 Val Cys Phe Lys Lys Arg Ile Glu Ala Ile Pro Gln Ile Asp Lys Tyr  
 180 185 190  
 Leu Lys Ser Ser Lys Tyr Ile Ala Trp Pro Leu Gln Gly Trp Gln Ala  
 195 200 205  
 Thr Phe Gly Gly Gly Asp His Pro Pro Lys Ser Asp Pro Ile Thr Ser  
 210 215 220  
 Leu Tyr Lys Lys Ala Gly Ser Asp Tyr Asp Ile Pro Thr Thr Thr Glu  
 225 230 235 240  
 Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr  
 245 250 255  
 Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro  
 260 265 270  
 Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr  
 275 280 285  
 Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val  
 290 295 300  
 Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val  
 305 310 315 320  
 Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu  
 325 330 335  
 Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Ser Val Asp Asn  
 340 345 350  
 Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln  
 355 360 365  
 Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg  
 370 375 380  
 Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val  
 385 390 395 400  
 Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His  
 405 410 415  
 Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val  
 420 425 430  
 Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys  
 435 440 445  
 Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu  
 450 455 460  
 Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser  
 465 470 475 480  
 Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr  
 485 490 495  
 Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu  
 500 505 510  
 Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met  
 515 520 525  
 Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu  
 530 535 540  
 Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu  
 545 550 555 560

Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser  
 565 570 575  
 Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val  
 580 585 590  
 Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro  
 595 600 605  
 Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn  
 610 615 620  
 Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro  
 625 630 635 640  
 Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly  
 645 650 655  
 Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu  
 660 665 670  
 Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn  
 675 680 685  
 Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro  
 690 695 700  
 His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu  
 705 710 715 720  
 Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala  
 725 730 735  
 His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp  
 740 745 750  
 Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe  
 755 760 765  
 Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln  
 770 775 780  
 Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 785 790

<210> 6

<211> 14

<212> белок

<213> синтетический организм

<220>

<223> биотинилированный пептид биотин-Ahx, (C-конец в амидной форме)

<400> 6

Ala Glu Glu Glu Glu Tyr Phe Glu Leu Val Ala Lys Lys Lys  
 1 5 10

<210> 7

<211> 12

<212> белок

<213> синтетический организм

<220>

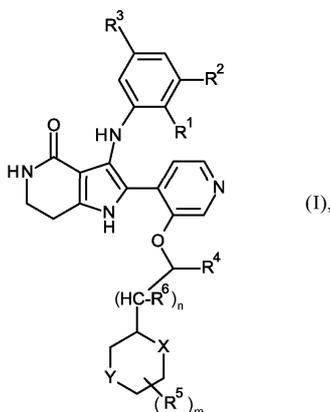
<223> биотинилированный пептид биотин-Ahx, C-конец в амидной форме

<400> 7

Val Leu Leu Pro Lys Lys Ser Phe Ala Glu Pro Gly  
 1 5 10

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



в которой  $R^1$  представляет собой метил, этил, трифторметил, 2,2-дифторэтил, циано, хлор, бром, метокси или дифторметокси;

$R^2$  представляет собой водород, метил, этил, фтор, хлор или бром;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород или метил;

$R^5$  независимо в каждом случае представляет собой водород, трифторметил или  $C_1$ - $C_3$ -алкил, причем  $R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  независимо в каждом случае представляет собой водород,  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_1$ - $C_3$ -галогеналкил;

$R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -галогеналкил;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_3$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -галогеналкил;

X представляет собой  $NR^7$  или O;

Y представляет собой  $NR^8$  или O;

m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксид, соль или таутомер указанного соединения, или соль указанного N-оксида или таутомера.

## 2. Соединение формулы (I) по п.1, где

$R^1$  представляет собой метил, этил, хлор, метокси или дифторметокси;

$R^2$  представляет собой метил, этил, фтор или хлор;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород или метил;

$R^5$  представляет собой водород, метил или трифторметил, причем

$R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  представляет собой водород, метил или трифторметил;

$R^7$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -фторалкил;

$R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_2$ -алкил или  $C_2$ - $C_3$ -фторалкил;

X представляет собой  $NR^7$  или O;

Y представляет собой  $NR^8$  или O;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксид, соль или таутомер указанного соединения, или соль указанного N-оксида или таутомера.

## 3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, где

$R^1$  представляет собой метил, этил, хлор или метокси;

$R^2$  представляет собой фтор или хлор;

$R^3$  представляет собой водород или фтор;

$R^4$  представляет собой водород;

$R^5$  представляет собой водород или метил, причем

$R^5$  присоединен к любому атому углерода кольца;

$R^6$  представляет собой водород;

$R^7$  представляет собой метил;

$R^8$  представляет собой метил, 2,2,2-трифторэтил или 2,2-дифторэтил;

X представляет собой  $NR^7$  или O;

Y представляет собой  $NR^8$  или O;

m представляет собой 0, 1, или 2;

n представляет собой 0 или 1;

или N-оксид, соль или таутомер указанного соединения, или соль указанного N-оксида или таутомера.





тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2R)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-фтор-2-метиланилино)-2-(3-{{(2S)-4-метилморфолин-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{[1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил}-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{(2R)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{(2S)-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{[5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил]метокси}пиридин-4-ил}-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{(2R)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

2-(3-{{(2S)-5,5-диметил-1,4-диоксан-2-ил}метокси}пиридин-4-ил)-3-(2-этил-3-фторанилино)-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({1-[4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1R)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1S)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1R)-1-[(2S)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она;

3-(3-хлор-2-метоксианилино)-2-[3-({(1S)-1-[(2R)-4-метилморфолин-2-ил]этил}окси)пиридин-4-ил]-1,5,6,7-тетрагидро-4Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-она.

5. Применение соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-4 для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний и/или нарушений, реагирующих на индукцию гибели клеток.

6. Применение по п.5, где гиперпролиферативные заболевания и/или нарушения, реагирующие на индукцию гибели клеток, представляют собой гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы.

7. Применение по п.6, где опухоль представляет собой опухоль, заякоривающую мутант EGFR.

8. Применение по п.7, где опухоль, заякоривающая мутант EGFR, представляет собой рак легких, заякоривающий мутант EGFR с инсерционной мутацией в экзоне 20, с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19 или с точковыми мутациями в экзоне 21.

9. Применение по п.8, где мутант EGFR с инсерционной мутацией в экзоне 20 представляет собой ERBB2 A775\_G776insYVMA, мутант EGFR с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19 представляет собой EGFR E746\_A750del, и мутант EGFR с точковыми мутациями в экзоне 21 представляет собой L858R.

10. Применение по п.7, где опухоль, заякоривающая мутант EGFR, представляет собой рак легких, заякоривающий мутант EGFR с приобретенной резистентной мутацией D770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S или L858RC797S.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) по любому из пп.1-4, вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным средством.

12. Композиция по п.11 для лечения гематологических опухолей, солидных опухолей и/или их метастазов.

13. Комбинация для лечения или профилактики гиперпролиферативных заболеваний и/или нарушений, реагирующих на индукцию гибели клеток, содержащая один или несколько первых активных компонентов, выбранных из соединений общей формулы (I) по любому из пп.1-4, и один или несколько вторых активных компонентов, выбранных из химиотерапевтических противоопухолевых средств и мишень-специфических противоопухолевых средств.

14. Способ ингибирования активности киназы EGF-рецепторов в опухолевой клетке, который включает приведение в контакт опухолевой клетки с соединением общей формулы (I) по любому из пп.1-4.

15. Способ по п.14, где опухолевая клетка представляет собой клетку *in vitro* или *in vivo*.

16. Способ снижения выживаемости опухолевой клетки или индуцирования гибели опухолевой клетки, который включает приведение в контакт опухолевой клетки, содержащей мутацию в EGF-рецепторе, с соединением общей формулы (I) по любому из пп.1-4.

17. Способ по любому из пп.14-16, где EGF-рецептор содержит мутацию в экзоне 20.

18. Способ по любому из пп.14-17, где опухолевая клетка происходит из злокачественного новообразования, выбранного из группы, состоящий из лейкемии, миелодиспластического синдрома, злокаче-

ственной лимфомы, опухолей головы и шеи, гастроинтестинальных опухолей, эндокринных опухолей, опухолей молочной железы и других гинекологических опухолей, урологических опухолей, опухолей кожи и саркомы.

19. Способ по п.18, где опухолевая клетка происходит из злокачественного новообразования, выбранного из группы, состоящий из синоназальной инвертированной папилломы или синоназальной плоскоклеточной карциномы, ассоциированной с синоназальной инвертированной папилломой.

20. Способ лечения злокачественного новообразования у субъекта, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-4.

21. Способ лечения злокачественного новообразования у субъекта, где злокачественное новообразование является устойчивым или приобрело устойчивость к терапии антителами против рецепторов EGF, который включает введение субъекту эффективного количества соединения общей формулы (I) по любому из пп.1-4.

22. Способ повышения эффективности терапии антителами против рецепторов EGF злокачественного новообразования, который включает проведение субъекту терапии антителами против рецепторов EGF в комбинации с соединением общей формулы (I) по любому из пп.1-4.

23. Способ по любому из пп.20-22, где злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящей из лейкемии, миелодиспластического синдрома, злокачественной лимфомы, опухолей головы и шеи, опухолей грудной клетки, гастроинтестинальных опухолей, эндокринных опухолей, опухолей молочной железы и других гинекологических опухолей, урологических опухолей, опухолей кожи и сарком.

24. Способ по п.23, где злокачественное новообразование выбирают из группы, состоящий из синоназальной инвертированной папилломы или синоназальной плоскоклеточной карциномы, ассоциированной с синоназальной инвертированной папилломой.

25. Способ по п.23, где опухоль грудной клетки представляет собой немелкоклеточный рак легких.

26. Способ по любому из пп.14-25, где EGF-рецептор содержит мутацию.

27. Способ по п.26, где EGF-рецептор содержит мутацию в экзоне 20.

28. Способ по п.27, где EGF-рецептор содержит инсерцию в экзоне 20.

29. Способ по п.28, где EGF-рецептор содержит инсерцию между аминокислотами V769-D770 и/или между D770-N771.

30. Способ по п.29, где инсерция представляет собой ASV и/или SVD инсерцию.

31. Способ по п.28, где EGF-рецептор содержит ASV инсерцию между аминокислотами V769-D770 и/или SVD инсерцию между аминокислотами D770-N771.

32. Способ отбора пациента для лечения злокачественного новообразования соединением общей формулы (I) по любому из пп.1-4, который включает обнаружение мутации в экзоне 20 EGF-рецептора в биологическом образце субъекта, тем самым определяя, что пациента следует лечить указанным соединением.

33. Способ лечения пациента со злокачественным образованием, который включает проведение субъекту терапии антителами против рецепторов EGF в комбинации с соединением общей формулы (I) по любому из пп.1-4, где субъект для терапии выбирают путем обнаружения мутации в экзоне 20 EGF-рецептора в биологическом образце субъекта.

34. Способ по п.32 или 33, где EGF-рецептор содержит инсерцию в экзоне 20.

35. Способ по п.34, где EGF-рецептор содержит инсерцию между аминокислотами V769-D770 и/или между аминокислотами D770-N771.

36. Способ по п.35, где инсерция представляет собой ASV и/или SVD инсерцию.

37. Способ по п.34, где EGF-рецептор содержит ASV инсерцию между аминокислотами V769-D770 и/или SVD инсерцию между аминокислотами D770-N771.

38. Способ по любому из пп.14, 16, 22, 32 и 33, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности рак легких, заякоривающий мутант EGFR с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19 или точковыми мутациями в экзоне 21, и/или его метастазы.

39. Способ по п.38, где рак легких, заякоривающий мутант EGFR с делециями внутри рамки считывания в экзоне 19, представляет собой EGFR E746\_A750del или точковыми мутациями в экзоне 21 представляет собой L858R.

40. Способ по любому из пп.14, 16, 22, 32 и 33, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности рак легких, заякоривающий мутант EGFR с приобретенной резистентной мутацией D770\_N771insSVD C797S, E746\_A750del C797S или L858R C797S, и/или его метастазы.

41. Способ по любому из пп.14, 16, 22, 32 и 33, где злокачественное новообразование представляет собой рак легких, в частности рак легких, заякоривающий мутант ERBB2 с инсерционными мутациями в экзоне 20, и/или его метастазы.

42. Способ по п.41, где рак легких, заякоривающий мутант ERBB2 с инсерционными мутациями в экзоне 20, представляет собой ERBB2 A775\_G776insYVMA.

