

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

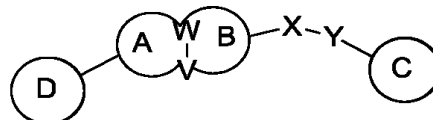
(11) **048138**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.10.28</p> <p>(21) Номер заявки
202290729</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2020.11.12</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) ИНГИБИТОР ROCK, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

- | | |
|---|--|
| <p>(31) 201911121236.X</p> <p>(32) 2019.11.15</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2022.09.20</p> <p>(86) PCT/CN2020/128244</p> <p>(87) WO 2021/093795 2021.05.20</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
УХАНЬ ЛЛ САЙЕНС ЭНД
ТЕКНОЛОДЖИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
КО., ЛТД. (CN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Ли Цзиньпин, Лоу Цзюнь, Го Сяодань,
Цзэн Сянь, Чэнь Юнкай, Чжан Ихань,
Пэн Вэй, Ван Чаодун (CN)</p> <p>(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)</p> | <p>(56) WO-A1-2011050245
WO-A1-2010024903
CN-A-110382481
WO-A1-2019201296
XIAO, Yuanchun et al. Study on Quantitative Structure-Activity Relationship of Indole Derivatives as rho kinase(ROCK) Inhibitors"// Journal of Molecular Science, Vol. 31, No. 4, 31 August 2015 (2015-08-31), 295-303
"1005577-39-8" REGISTRY database, 28 February 2008 (2008-02-28)
"1005597-53-4" REGISTRY database, 28 February 2008 (2008-02-28)
"512809-10-8" REGISTRY database, 09 May 2003 (2003-05-09)</p> |
|---|--|

- (57) В изобретении даны соединение, представленное формулой (I), и его рацематы, стереоизомеры, таутомеры, изотопные маркеры, оксиды азота, сольваты, полиморфы, метаболиты, сложные эфиры, фармацевтически приемлемые соли или пролекарства. Соединение, представленное формулой (I), обладает превосходной ингибирующей активностью в отношении ROCK. Помимо этого, соединение, представленное формулой (I), характеризуется высокой безопасностью и метаболической стабильностью. Помимо этого, соединение, представленное формулой (I), имеет низкий риск потенциальной гепатотоксичности. Наконец, соединение, представленное формулой (I), имеет простой способ получения и легко поддается очистке и, следовательно, имеет хорошие перспективы применения.



(I)

B1**048138****048138 B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент Китая № 201911121236.X, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая (China National Intellectual Property Administration) 15 ноября 2019 г. под названием "Ингибитор ROCK, способ его получения и применение", полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

Область техники

Изобретение относится к области лекарственных средств, и в частности, к соединению, способному ингибировать активность ROCK, а также способу его получения и его применению.

Уровень техники

Идиопатический интерстициальный легочный фиброз (ИЛФ) является хроническим диффузным интерстициальным заболеванием легких с неизвестной причиной, патологические изменения при котором проявляются в виде обычной интерстициальной пневмонии, а также преимущественно обнаруживаются признаки обычной интерстициальной пневмонии по данным гистопатологических и визуализационных исследований. Патологическое состояние необратимо прогрессирует вследствие сложного патогенеза заболевания, при этом ранняя диагностика затруднена; выживаемость пациентов с диагностированным заболеванием заметно снижается с течением времени, и 3-летняя выживаемость составляет 50%, тогда как 5-летняя выживаемость составляет только 20%, что ниже, чем при большинстве раковых заболеваний (таких как лейкоз, рак молочной железы, рак толстой кишки, опухоль матки и рак почки), и поэтому заболевание называют "нераковым раком". В настоящее время не существует терапевтического средства с определенной значимой эффективностью для лечения ИЛФ. Согласно результатам рандомизированных контролируемых клинических исследований последних лет и фактическим клиническим состояниям в Китае, в случае необходимости могут быть применены такие препараты, как пирфенидон и нинтеданиб. Лечение нинтеданибом рекомендуется проводить только для пациентов с ИЛФ при легкой или умеренной легочной дисфункции, в то время как целесообразность лечения нинтеданибом для пациентов с ИЛФ при тяжелой легочной дисфункции и курс лечения требуют дальнейшего обсуждения. Rho ГТФаза была открыта в 1985 г., она принадлежит к суперсемейству Ras и имеет 25% гомологии с Ras. В настоящее время представители семейства Rho ГТФаз, обнаруженные в клетках тканей млекопитающих, главным образом представляют собой Rho (A, B, C), Rac (1, 2, 3), Cdc42 (Cdc42Hs/G25K, TC10, Tc1), Rho D, Rho G, Chp (1,2), Rnd (Rho E/Rnd3, Rnd1/Rho6, Rnd2/Rho7), Rho H/TTF, Rif, Wrch1 и Rho BTV (1, 2), среди которых Rho (A, B, C) является одним из наиболее важных представителей семейства Rho ГТФаз. Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK), также называемая Rho-ассоциированной киназой, принадлежит к семейству серин-треониновых протеинкиназ и имеет молекулярную массу примерно 160 кДа, она представляет собой участвующую в передаче сигнала ниже по каскаду эффекторную молекулу Rho, которая в настоящее время наиболее подробно изучается с точки зрения исследования функций. ROCK включает подтипы ROCK1 (ROK β , p160-ROCK) и ROCK2 (ROK α). Аминокислотные последовательности этих двух подтипов идентичны на 65% и имеют высокую степень подобия (92% идентичности) в киназном домене. ROCK распределена по всему организму, при этом, для сравнения, ROCK1 более экспрессируется в не относящихся к нервной системе тканях (кровь, тонкий кишечник, тимус и так далее), тогда как ROCK2 более выраженно экспрессируется в головном мозге, сердце и толстом кишечнике. ROCK участвует в возникновении различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, заболевания сердца, диабетическую нефропатию, заболевания глаз, опухоли, заболевания, связанные с повреждением нервов, лучевое поражение, аутоиммунные заболевания и тому подобное. Например, сигнальный путь Rho/ROCK участвует в активации НАД(Ф)Н-оксидазы и индуцирует окислительный стресс, что вызывает повреждение микроциркуляторного русла сердца и индуцируемый С-реактивным белком атеротромбоз; высокий уровень глюкозы может активировать сигнальный путь Rho/ROCK, индуцировать экспрессию висцерального адипокина и проколлагена I типа в кардиобласте и вызывать гиперпролиферацию кардиобласта, и таким образом индуцировать диабетическую кардиомиопатию; активация сигнального пути Rho/ROCK может регулировать сигнальный путь NF- κ B, активировать экспрессию воспалительных генов и индуцировать возникновение диабетической нефропатии; сигнальный путь Rho/ROCK участвует в изменении проницаемости биопленок и воздействии на метастазирование раковых клеток; в случае повреждения спинного мозга Rho активируется, индуцируя атрофию конусов роста и тем самым вызывая нарушение регенерации аксонов и одновременно индуцируя ингибирование роста нейронов протеогликанами хондроитинсульфата. Помимо этого, сигнальный путь Rho/ROCK участвует в возникновении и прогрессировании фиброзных заболеваний. Активация сигнального пути Rho/ROCK может повышать степень ишемического фиброза миокарда, а в тканях сердца крысы с острым фиброзом миокарда наблюдается значительно повышенная экспрессия Rho и ROCK. Активация сигнального пути Rho/ROCK может индуцировать фосфорилирование актина, что инициирует клеточный фиброз. Результаты экспериментов как *in vivo*, так и *in vitro* демонстрируют, что физиологическое и патологическое сердечно-легочное повреждение, вызванное облучением в течение определенного периода времени, связано с фиброзом, индуцируемым при участии пути Rho/ROCK. Образование способствующего адгезии эндотелиальных клеток фибронектина и усиление фокальной адгезии, снижение миграции эндотелиальных клеток и эндотелиальная дисфункция вследствие воздействия ионизирующего излучения связаны с реорганизацией актинового

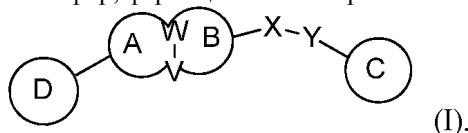
каркаса и образованием стресс-волокон, вызванными активацией сигнального пути Rho/ROCK.

Что касается поражения легких при ИЛФ, то мишенями являются главным образом эпителиальные клетки альвеол (АСЕ), и гибель АСЕ инициирует реакции ранозаживления, включая активацию врожденного иммунитета, трансудацию и внесосудистое свертывание, накопление, пролиферацию и активацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и образование в нем поперечных сшивок, спадение альвеол и регенерацию эпителия. Обеспечиваемые ROCK сигналы могут существенно регулировать активность этих клеток, участвующих в реакции заживления, в частности, активность эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток и фибробластов. Ключевая роль ROCK в этих ответах также свидетельствует о потенциальной эффективности ингибиторов ROCK для лечения легочного фиброза.

В настоящее время на рынке отсутствуют лекарственные средства для лечения многочисленных расстройств, включая фиброз, путем ингибирования ROCK. Разработка новых лекарственных средств требует тщательной оптимизации химических и биологических свойств соединений-прототипов. Также указанные соединения должны иметь желаемые фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Этот трудоемкий процесс разработки, как правило, требует масштабной экспериментальной работы. Во многих случаях процесс выявления наиболее предпочтительного соединения часто требует получения тысяч структурно схожих соединений. Таким образом, разработка соединения с новой структурой, обладающего ингибирующим действием в отношении киназы ROCK1 и/или ROCK2, путем улучшения ингибитора киназы ROCK имеет несомненную важность для лечения упомянутых выше заболеваний.

Краткое описание

Для решения проблем известного уровня техники в настоящем описании предложено соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, оксид азота, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство



где W и V, каждый независимо, представляют собой C или N; X представляет собой $-C(=O)NR_x$ или $-NR_x-C(=O)-$;

Y представляет собой химическую связь или приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_y : (C_1-C_{20}) алифатический углеводородный радикал или (C_1-C_{20}) алифатический углеводородный радикал, необязательно содержащий один, два или более гетероатомов; кольцо A представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab} : C_{3-20} алициклический углеводородный радикал, 3-20-членный гетероцикл, C_{6-20} арил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab} : C_{3-20} алициклический углеводородный радикал, 3-20-членный гетероцикл, C_{6-20} арил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо C представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c : C_{3-20} алициклический углеводородный радикал, 3-20-членный гетероцикл, C_{6-20} арил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо D представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d : C_{3-20} алициклический углеводородный радикал, 3-20-членный гетероцикл, C_{6-20} арил или 5-20-членный гетероарил;

каждый R_y , каждый R_{ab} , каждый R_c и каждый R_d независимо выбран из H, галогена, нитро, нитрозо, CN, OH, SH, =O, $-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$, $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_{20}) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_{20}) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-20} алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероцикла, C_{6-20} арила и 5-20-членного гетероарила;

каждый R_x независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, $-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$, $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_{20}) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_{20}) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-20} алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероцикла, C_{6-20} арила и 5-20-членного гетероарила;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, выбраны из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: $-C(O)R_{14}$, (C_1-C_{20}) алифатического углеводородного радикала,

(C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C₃₋₂₀ алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероциклила, C₆₋₂₀ арила или 5-20-членного гетероарила; или R₁₁ и R₁₂, совместно с присоединенным к ним атомом азота, образуют 3-20-членный гетероциклил или 5-20-членный гетероарил, незамещенный или необязательно замещенный одним, двумя или более R;

R₁₃ выбран из H, OH, CN и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала и (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов;

R₁₄ выбран из H, OH, галогена и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C₃₋₂₀ алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероциклила, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

R₁₅ выбран из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C₃₋₂₀ алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероциклила, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

каждый R независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂, COOH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R': (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C₃₋₂₀ алициклического углеводородного радикала, 3-20-членного гетероциклила, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

каждый R' независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂, COOH, (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала и (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов.

В "(C₁-C₂₀) алифатическом углеводородном радикале, необязательно содержащем один, два или более гетероатомов", гетероатом может быть выбран из атома серы, атома азота, атома кислорода, атома фосфора и атома кремния; необязательно, гетероатом необязательно расположен между атомами связи C-C и между атомами связи C-H в алифатическом углеводородном радикале; например, "(C₁-C₂₀) алифатический углеводородный радикал, необязательно содержащий один, два или более гетероатомов" может быть выбран из (C₁-C₂₀) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₂₀) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (C₁-C₁₂) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₁₂) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, N-(C₁-C₃) алифатического (углеводородный радикал)амино(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала и N,N-ди-(C₁-C₃) алифатического (углеводородный радикал)амино(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала;

(C₁-C₂₀) алифатический углеводородный радикал может быть выбран из (C₁-C₂₀) алкила, (C₂-C₂₀) алкенила и (C₂-C₂₀) алкинила, а также он может быть выбран из (C₁-C₁₂) алкила, (C₂-C₁₂) алкенила и (C₂-C₁₂) алкинила; в некоторых вариантах реализации он может быть выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила и (C₂-C₆) алкинила; например, он выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, винила, пропенила, бутенила, пентенила, гексенила, этинила, пропинила, бутинила, пентинила и гексинила, а также он может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-метилвинила, 1-бутенила, 1-этилвинила, 1-метил-2-пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метил-1-пропенила, 2-метил-2-пропенила, 1-пентенила, 1-гексенила, этинила, 1-пропинила, 2-пропинила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-изобутинила, 1-изопентинила, 2-изопентинила, 1-метил-2-пропинила, 3-бутинила, 1-пентинила и 1-гексинила; "галоген" выбран из F, Cl, Br и I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (I) W и V, каждый независимо, представляют собой S или N;

X представляет собой -C(=O)NR_x- или -NR_x-C(=O)-;

Y представляет собой химическую связь или приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_y: (C₁-C₁₂) алифатический углеводородный радикал или (C₁-C₁₂) алифатический углеводородный радикал, необязательно содержащий один, два или более гетероатомов;

кольцо A представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab}: C₃₋₁₂ алициклический углеводородный радикал, 3-12-членный гете-

роцикл, С₆₋₁₄ арил или 5-14-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab}: С₃₋₁₂ алициклический углеводородный радикал, 3-12-членный гетероцикл, С₆₋₁₄ арил или 5-14-членный гетероарил;

кольцо С представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c: С₃₋₁₂ алициклический углеводородный радикал, 3-12-членный гетероцикл, С₆₋₁₄ арил или 5-14-членный гетероарил;

кольцо D представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d: С₃₋₁₂ алициклический углеводородный радикал, 3-12-членный гетероцикл, С₆₋₁₄ арил или 5-14-членный гетероарил;

каждый R_y, каждый R_{ab}, каждый R_c и каждый R_d независимо выбран из H, галогена, нитро, нитрозо, CN, OH, SH, =O, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -C(=NR₁₃)NR₁₁R₁₂, -NHC(O)NR₁₁R₁₂, -P(O)₂NR₁₁R₁₂, -P(O)R₁₃NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁P(O)₂R₁₂, -NR₁₁P(O)R₁₃R₁₂, -C(O)R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -C(O)OR₁₅, -OC(O)R₁₅ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила; каждый R_x независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, -NR₁₁R₁₂, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C(=S)NR₁₁R₁₂, -S(O)₂NR₁₁R₁₂, -C(=NR₁₃)NR₁₁R₁₂, -NHC(O)NR₁₁R₁₂, -P(O)₂NR₁₁R₁₂, -P(O)R₁₃NR₁₁R₁₂, -NR₁₁S(O)₂R₁₂, -NR₁₁P(O)₂R₁₂, -NR₁₁P(O)R₁₃R₁₂, -C(O)R₁₄, -NHC(O)R₁₄, -C(O)OR₁₅, -OC(O)R₁₅ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила;

R₁₁ и R₁₂, каждый независимо, выбраны из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: -C(O)R₁₄, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, С₃₋₁₂ алициклического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила; или R₁₁ и R₁₂, совместно с присоединенным к ним атомом азота, образуют 3-12-членный гетероцикл или 5-14-членный гетероарил, незамещенный или необязательно замещенный одним, двумя или более R;

R₁₃ выбран из H, OH, CN и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала и (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов;

R₁₄ выбран из H, OH, галогена и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, С₃₋₁₂ алициклического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила;

R₁₅ выбран из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, С₃₋₁₂ алициклического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила;

каждый R независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂, COOH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R': (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, С₃₋₁₂ алициклического углеводородного радикала, 3-12-членного гетероцикла, С₆₋₁₄ арила и 5-14-членного гетероарила;

каждый R' независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂, COOH, (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала и (С₁-С₁₂) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов.

В "(С₁-С₁₂) алифатическом углеводородном радикале, необязательно содержащем один, два или более гетероатомов", гетероатом может быть выбран из атома серы, атома азота, атома кислорода, атома фосфора и атома кремния; необязательно, гетероатом необязательно расположен между атомами связи С-С и между атомами связи С-Н в алифатическом углеводородном радикале; например, "(С₁-С₁₂) алифатический углеводородный радикал, необязательно содержащий один, два или более гетероатомов" может быть выбран из (С₁-С₁₂) алифатического (углеводородный радикал)окси, (С₁-С₁₂) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(С₁-С₆) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто(С₁-С₆) алифатического углеводородного радикала, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(С₁-С₆) алифатического (углеводородный радикал)окси,

водородный радикал)меркапто(C_1-C_6) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, N-(C_1-C_3) алифатического (углеводородный радикал)амино(C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала и N,N-ди-(C_1-C_3) алифатического (углеводородный радикал)амино (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала; (C_1-C_{12}) алифатический углеводородный радикал может быть выбран из (C_1-C_{12}) алкила, (C_2-C_{12}) алкенила и (C_2-C_{12}) алкинила, и в некоторых вариантах реализации он может быть выбран из (C_1-C_6)алкила, (C_2-C_6)алкенила и (C_2-C_6)алкинила; "галоген" выбран из F, Cl, Br и I.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (I) W и V, каждый независимо, представляют собой C или N;

X представляет собой $-C(=O)NR_x-$ или $-NR_x-C(=O)-$;

Y представляет собой химическую связь или приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_y : (C_1-C_6) алифатический углеводородный радикал или (C_1-C_6) алифатический углеводородный радикал, необязательно содержащий один, два или более гетероатомов; кольцо A представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab} : C_{3-7} алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероциклический, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab} : C_{3-7} алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероциклический, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо C представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c : C_{3-7} алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероциклический, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо D представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d : C_{3-7} алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероциклический, C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый R_y , каждый R_{ab} , каждый R_c и каждый R_d независимо выбран из H, галогена, нитро, нитрозо, CN, OH, SH, =O, $-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$, $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; каждый R_x независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, $-NR_{11}R_{12}$, $-C(O)NR_{11}R_{12}$, $-C(=S)NR_{11}R_{12}$, $-S(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-C(=NR_{13})NR_{11}R_{12}$, $-NHC(O)NR_{11}R_{12}$, $-P(O)_2NR_{11}R_{12}$, $-P(O)R_{13}NR_{11}R_{12}$, $-NR_{11}S(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)_2R_{12}$, $-NR_{11}P(O)R_{13}R_{12}$, $-C(O)R_{14}$, $-NHC(O)R_{14}$, $-C(O)OR_{15}$, $-OC(O)R_{15}$ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, выбраны из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: $-C(O)R_{14}$, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; или R_{11} и R_{12} , совместно с присоединенным к ним атомом азота, образуют 3-7-членный гетероциклический или 5-10-членный гетероарил, незамещенный или необязательно замещенный одним, двумя или более R;

R_{13} выбран из H, OH, CN и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала и (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов;

R_{14} выбран из H, OH, галогена и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R_{15} выбран из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH_2 , COOH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R': (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, (C_1-C_6) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов, C_{3-7} алициклического углеводородного радикала, 3-7-членного гетероциклического, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R' независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂, COOH, (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала и (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, необязательно содержащего один, два или более гетероатомов.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (I),

где W и V, каждый независимо, представляют собой C или N;

X представляет собой -C(=O)NR_x- или -NR_x-C(=O)-;

Y может быть выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_y: метилена, этилидена, пропилидена, -OCH₂-, -CH₂O-, -SCH₂- и -CH₂S-;

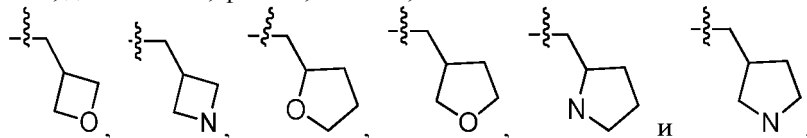
кольцо A представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab}: C₃₋₇ алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероцикл, C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_{ab}: C₃₋₇ алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероцикл, C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

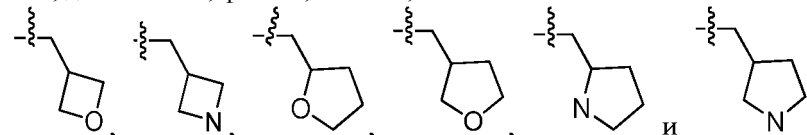
кольцо C представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c: C₃₋₇ алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероцикл, C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

кольцо D представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d: C₃₋₇ алициклический углеводородный радикал, 3-7-членный гетероцикл, C₆₋₁₀ арил или 5-10-членный гетероарил;

каждый R_y, каждый R_{ab}, каждый R_c и каждый R_d могут быть независимо выбраны из H, галогена, нитро, нитрозо, CN, OH, SH, COOH, =O, метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, винила, пропена, бутена, пентена, гексена, этинила, пропирила, бутинила, пентинила, гексинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, -O(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, -S(CH₂)_nS(CH₂)_mCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, NH₂(CH₂)_m-, (CH₃)₂N(CH₂)_m-, CH₃NH(CH₂)_m-, C₆H₅NH(CH₂)_m-, -(NH)_kC(O)NH₂, -(NH)_kC(O)NH(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)N(CH₃)(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)NHC₆H₅, -(NH)_kC(O)(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)(CH₂)_mC₆H₅, -OC(O)(CH₂)_mCH₃, -O(CH₂)_mC(=O)(CH₂)_m(NH)_kH, -C(O)O(CH₂)_mCH₃, -OC(O)(CH₂)_mC₆H₅, C(O)O(CH₂)_mC₆H₅, -C(=S)NH₂, -C(=S)NHCH₃, -C(=S)N(CH₃)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -NCH₃S(O)₂NHCH₃, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NHCH₃, -P(O)₂N(CH₃)₂, -NHP(O)₂CH₃, -N(CH₃)P(O)₂CH₃, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCH₃, -C(=NH)N(CH₃)₂, -C(=NCH₃)NH₂, -C(=NCH₃)NHCH₃, -C(=NCH₃)N(CH₃)₂, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, морфолинила, тетрагидроотиенила, диоксолила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, пирролинила, тетрагидропиридила, пиперидинила, дитианила, тиоморфолинила, пиперазина, тритианила, диазепанила, фенила, бензила,



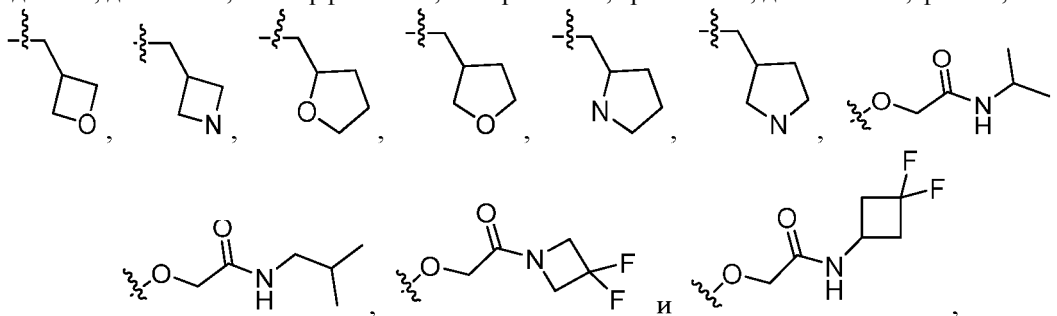
где n выбран из 1, 2 и 3; m выбран из 0, 1, 2 и 3; k выбран из 0 и 1; R_x, R_y, R_{ab}, R_c и R_d могут быть дополнительно замещены одним, двумя или более R; R определен согласно любому из приведенных выше вариантов реализации; каждый R_x может быть независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, COOH, метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, винила, пропена, бутена, пентена, гексена, этинила, пропирила, бутинила, пентинила, гексинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, -O(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, -S(CH₂)_nS(CH₂)_mCH₃, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CH₂CF₃, -CH₂CHF₂, -CH₂CH₂F, NH₂(CH₂)_m-, (CH₃)₂N(CH₂)_m-, CH₃NH(CH₂)_m-, C₆H₅NH(CH₂)_m-, -(NH)_kC(O)NH₂, -(NH)_kC(O)NH(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)N(CH₃)(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)NHC₆H₅, -(NH)_kC(O)(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)(CH₂)_mC₆H₅, -OC(O)(CH₂)_mCH₃, -C(O)O(CH₂)_mCH₃, -OC(O)(CH₂)_mC₆H₅, -C(O)O(CH₂)_mC₆H₅, -C(=S)NH₂, -C(=S)NHCH₃, -C(=S)N(CH₃)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NHCH₃, -S(O)₂N(CH₃)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -NCH₃S(O)₂NHCH₃, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NHCH₃, -P(O)₂N(CH₃)₂, -NHP(O)₂CH₃, -N(CH₃)P(O)₂CH₃, -C(=NH)NH₂, -C(=NH)NHCH₃, -C(=NH)N(CH₃)₂, -C(=NCH₃)NH₂, -C(=NCH₃)NHCH₃, -C(=NCH₃)N(CH₃)₂, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиридила, тетрагидрофуридила, морфолинила, тетрагидроотиенила, диоксолила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, пирролинила, тетрагидропиридила, пиперидинила, дитианила, тиоморфолинила, пиперазина, тритианила, диазепанила, фенила, бензила,



где n выбран из 1, 2 и 3; m выбран из 0, 1, 2 и 3; k выбран из 0 и 1; R_x может быть дополнительно

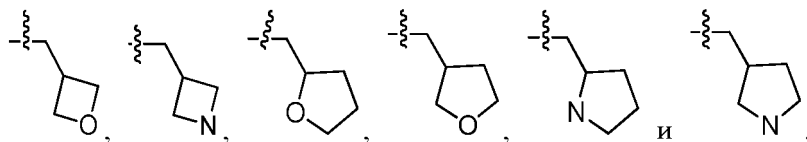
замещен одним, двумя или более R; R определен согласно любому из приведенных выше вариантов реализации;

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия R_y , R_{ab} , R_c и R_d могут быть независимо выбраны из H, F, Cl, Br, I, нитро, нитрозо, CN, OH, SH, COOH, =O, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-метилвинила, 1-бутенила, 1-этилвинила, 1-метил-2-пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метил-1-пропенила, 2-метил-2-пропенила, 1-пентенила, 1-гексенила, этинила, 1-пропинила, 2-пропинила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-изобутинила, 1-изопентинила, 2-изопентинила, 1-метил-2-пропинила, 3-бутинила, 1-пентинила, 1-гексинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гексилокси, пентилокси, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2SCH_2SCH_3$, $-SCH_2SCH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, NH_2 -, NH_2CH_2 -, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2$ -, $CH_3NHCH_2CH_2$ -, $(CH_3)_2NCH_2$ -, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$ -, C_6H_5NH -, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHC_6H_5$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-NHC(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NHC_6H_5$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2C_6H_5$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)C_6H_5$, $-OC(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-OC(O)C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2C_6H_5$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NCH_3S(O)_2NHCH_3$, $-P(O)_2NH_2$, $-P(O)_2NHCH_3$, $-P(O)_2N(CH_3)_2$, $-NHP(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)P(O)_2CH_3$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHCH_3$, $-C(=NH)N(CH_3)_2$, $-C(=NCH_3)NH_2$, $-C(=NCH_3)NHCH_3$, $-C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тетрагидротиенила, диоксолила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, пирролинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, дитианила, тиоморфолинила, пиперазинила, тритианила, diazepанила, фенила, бензила,



где R_x , R_y , R_{ab} , R_c и R_d могут быть дополнительно замещены одним, двумя или более R; R определен согласно любому из приведенных выше вариантов реализации;

R_x может быть независимо выбран из H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, COOH, метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-метилвинила, 1-бутенила, 1-этилвинила, 1-метил-2-пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метил-1-пропенила, 2-метил-2-пропенила, 1-пентенила, 1-гексенила, этинила, 1-пропинила, 2-пропинила, 1-бутинила, 2-бутинила, 1-изобутинила, 1-изопентинила, 2-изопентинила, 1-метил-2-пропинила, 3-бутинила, 1-пентинила, 1-гексинила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, метокси, этокси, пропокси, бутокси, гексилокси, пентилокси, $-OCH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-SCH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2SCH_2SCH_3$, $-SCH_2SCH_2CH_2SCH_3$, $-SCH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2F$, NH_2 -, NH_2CH_2 -, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(CH_3)_2NCH_2CH_2$ -, $CH_3NHCH_2CH_2$ -, $(CH_3)_2NCH_2$ -, $(CH_3)_2NCH_2CH_2CH_2$ -, C_6H_5NH -, $-C(O)NH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-C(O)NHC_6H_5$, $-NHC(O)NHCH_3$, $-NHC(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)NHC_6H_5$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)CH_2C_6H_5$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)C_6H_5$, $-OC(O)CH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-OC(O)C_6H_5$, $-C(O)OC_6H_5$, $-OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, $-OC(O)CH_2C_6H_5$, $-C(O)OCH_2C_6H_5$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)NHCH_3$, $-C(=S)N(CH_3)_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-S(O)_2NHCH_3$, $-S(O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NCH_3S(O)_2NHCH_3$, $-P(O)_2NH_2$, $-P(O)_2NHCH_3$, $-P(O)_2N(CH_3)_2$, $-NHP(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)P(O)_2CH_3$, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NHCH_3$, $-C(=NH)N(CH_3)_2$, $-C(=NCH_3)NH_2$, $-C(=NCH_3)NHCH_3$, $-C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, тетрагидротиенила, диоксолила, пирролидинила, имидазолидинила, пиразолидинила, пирролинила, тетрагидропиранила, пиперидинила, дитианила, тиоморфолинила, пиперазинила, тритианила, diazepанила, фенила, бензила,





где R_x , R_y , R_{ab} , R_c и R_d могут быть дополнительно замещены одним, двумя или более R ; R определен согласно любому из приведенных выше вариантов реализации;

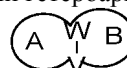
Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в некоторых вариантах реализа-

ции W и V одновременно не являются N в группе

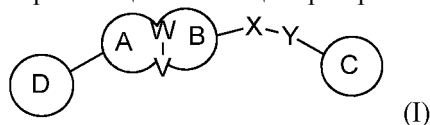



в некоторых вариантах реализации в группе  кольцо A и кольцо B , каждое независимо, выбраны из фенила, C_{5-6} алициклического углеводородного радикала, 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; предпочтительно по меньшей мере одно из кольца A и кольца B представляет собой арил или гетероарил, или кольцо A и кольцо B объединены с образованием арила или гетероарила;

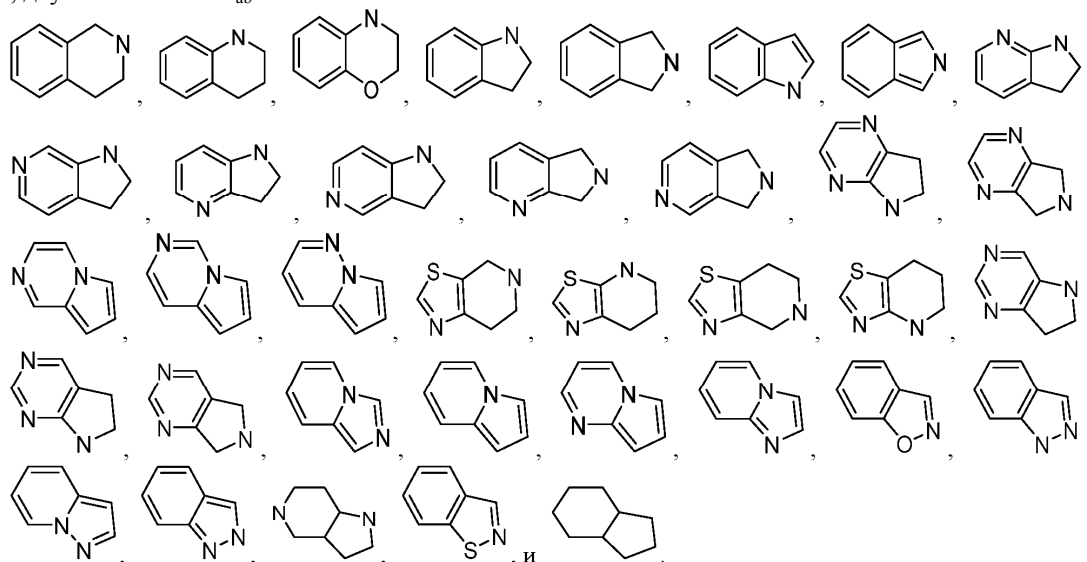
в некоторых вариантах реализации в группе  по меньшей мере одно из кольца A и кольца B представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил, а другое выбрано из фенила, C_{5-6} алициклического углеводородного радикала, 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила; или кольцо A и кольцо B объединены с образованием арила или гетероарила;


В некоторых вариантах реализации в группе  кольцо B выбрано из азотсодержащего 5-6-членного гетероциклила и 5-6-членного гетероарила и присоединено к группе X через атом N , присутствующий в кольце.

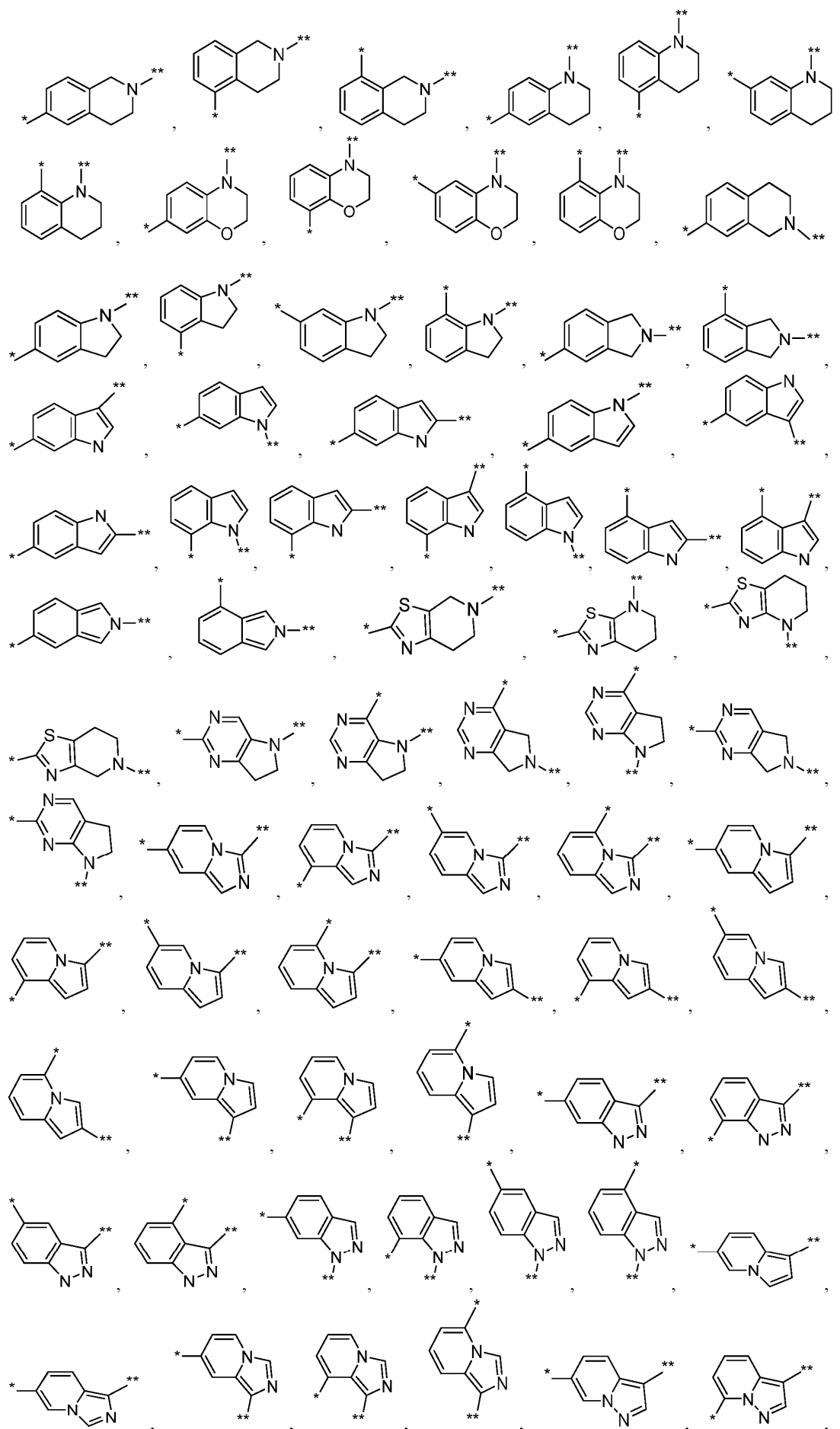
Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (I)

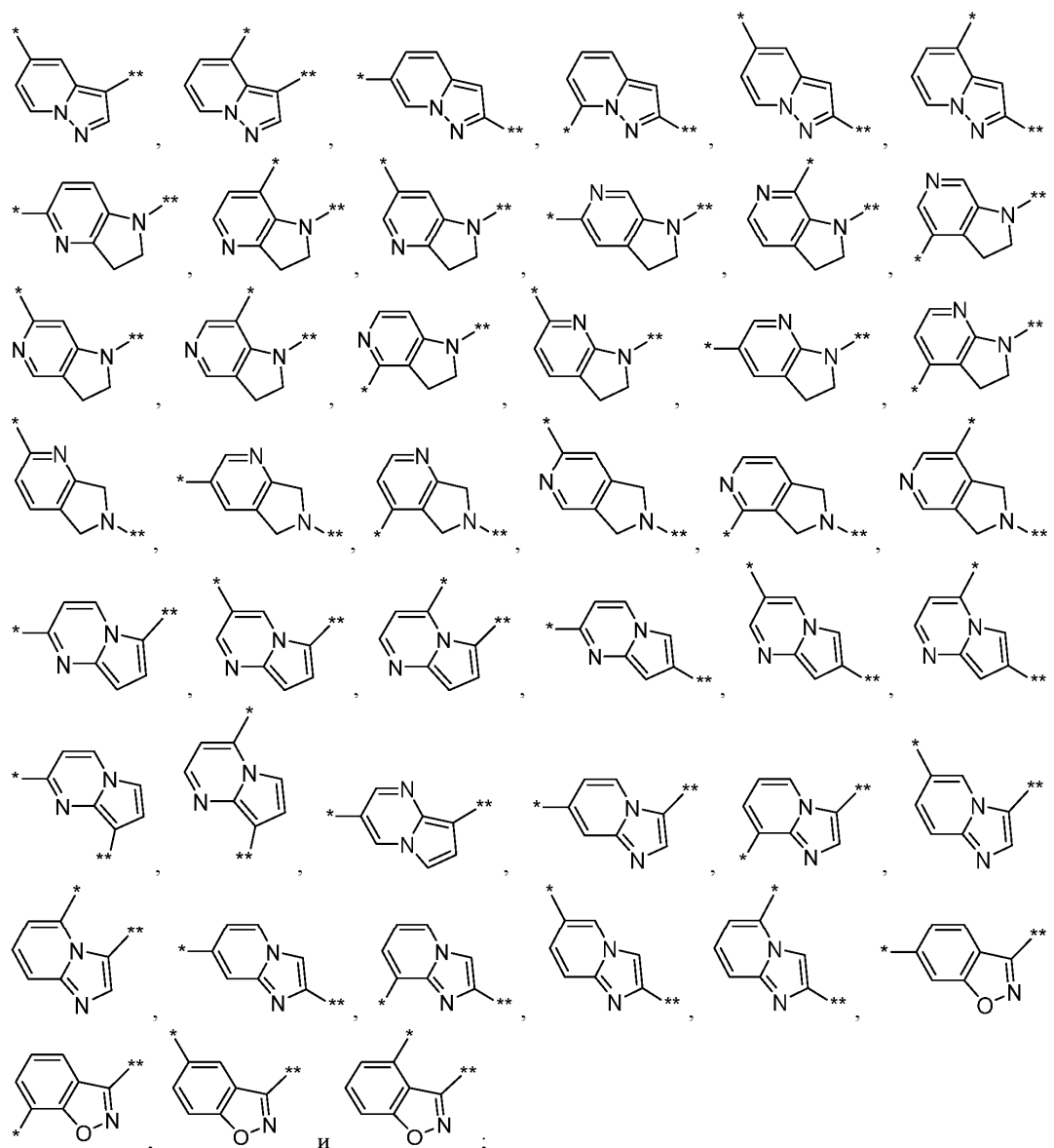



группа  выбрана из следующих структур, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_{ab} :



Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия группа  выбрана из следующих структур, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_{ab} :



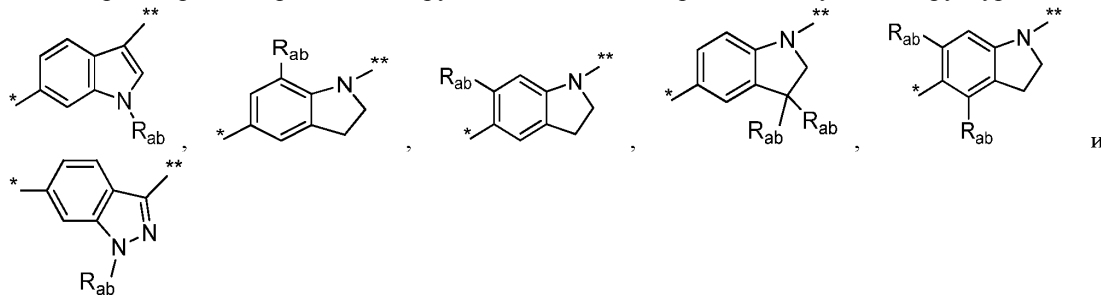


где, * и ** представляют собой положения, в которых группа  присоединена к кольцу D и X, соответственно; например, если * представляет собой положение, к которому присоединено кольцо D, ** представляет собой положение, к которому присоединен X; если * представляет собой положение, к которому присоединен X, ** представляет собой положение, к которому присоединено кольцо D;

в некоторых вариантах реализации группа

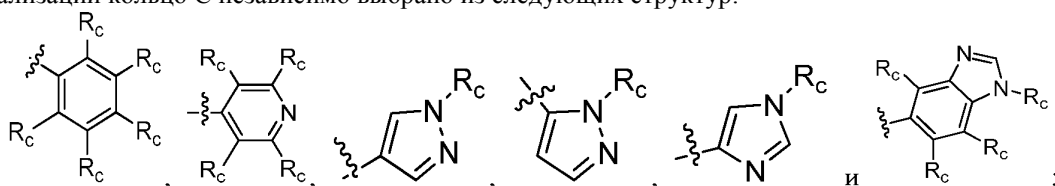


выбрана из следующих структур:

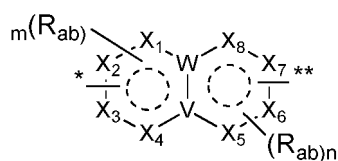
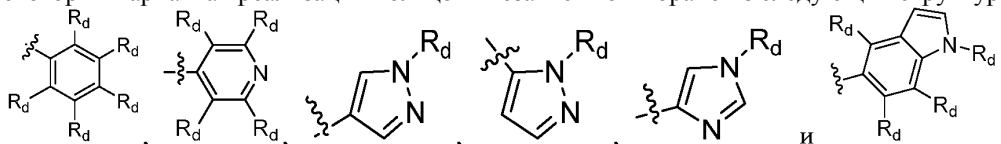


в некоторых вариантах реализации кольцо С и кольцо D, каждое независимо, выбраны из следующих групп, незамещенных или замещенных одним, двумя или более R_c/R_d : фенила, тиенила, фуриила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4Н-пиразолила, бензофуриила, бензотиенила, бензоксазолила, бензоизоксазолила, бензимидазолила, бензотриазолила, индазолила, индолила, изоиндолила, пиридинила,

пиридазинила, пиримидинила, пиазинила, триазинила, хинолила, хиназолинила, изохинолила, азокцини-
ла, индолизинила, пуридила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила,
птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила; R_c и R_d опреде-
лены согласно любой из технических схем общей формулы (I), представленной выше. В некоторых вариан-
тах реализации кольцо С независимо выбрано из следующих структур:



В некоторых вариантах реализации кольцо D независимо выбрано из следующих структур:



где W и V, каждый независимо, представляют собой С или N, при этом W и V одновременно не яв-
ляются N;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ и X_8 , каждый независимо, представляют собой химическую связь, С, S, O
или N;

при условии, что не более одного из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляет собой химическую связь, и не бо-
лее одного из X_5, X_6, X_7 и X_8 представляет собой химическую связь;

где, * и ** представляют собой положения, в которых группа присоединена к кольцу D и X, соот-
ветственно;

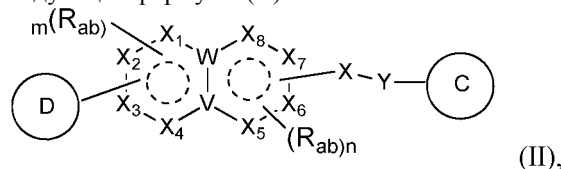
например, если * представляет собой положение, к которому присоединено кольцо D, ** предстает-
ляет собой положение, к которому присоединен X; если * представляет собой положение, к которому
присоединен X,

** представляет собой положение, к которому присоединено кольцо D;

пунктирные кольца, обозначенные в указанной структуре, показывают, что два атома, соединенные
в кольцевой структуре, могут быть соединены одинарной связью (то есть пунктирная часть, соответ-
ствующая соединенным атомам кольца, представляет собой отсутствие связи) или двойной связью (то есть
пунктирная часть, соответствующая соединенным атомам кольца, представляет собой одинарную связь).

W, V, R_{ab} , X, Y, кольцо С и кольцо D определены согласно любому из вариантов реализации общей
формулы (I), представленной выше; m и n выбраны из целых чисел от 0 до 7, например, выбраны из 0, 1,
2, 3 и 4.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия соединение формулы (I) пред-
ставляет собой соединение следующей формулы (II):

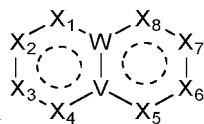


где W и V, каждый независимо, представляют собой С или N;

$X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7$ и X_8 , каждый независимо, представляют собой химическую связь, С, S, O
или N;

при условии, что не более одного из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляет собой химическую связь, и не бо-
лее одного из X_5, X_6, X_7 и X_8 представляет собой химическую связь;

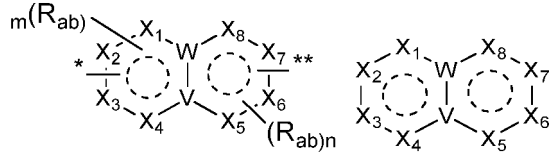
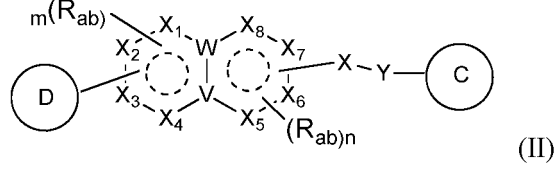
W, V, R_{ab} , X, Y, кольцо С и кольцо D определены согласно любой из технических схем общей фор-
мулы (I), представленной выше; m и n выбраны из целых чисел от 0 до 7, например, выбраны из 0, 1, 2, 3
и 4.



Предпочтительно X и

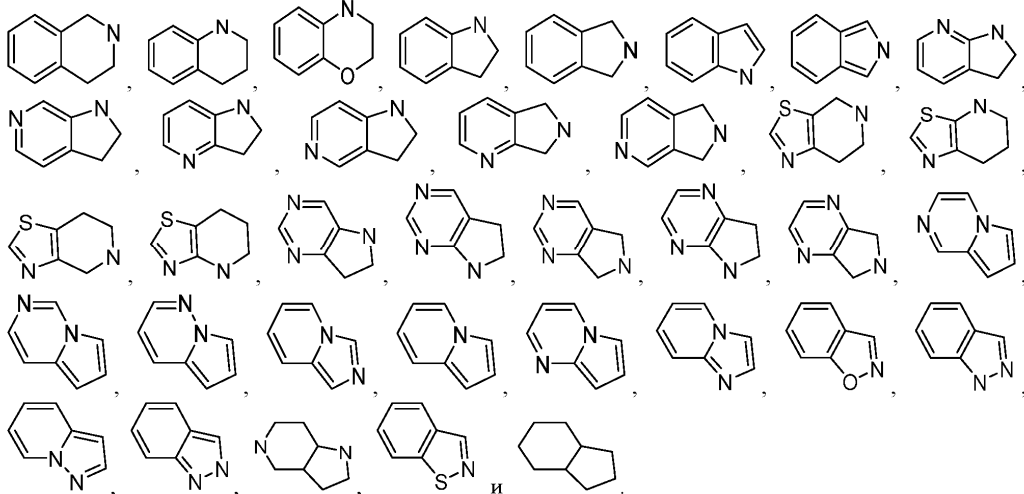
соединены через атом N, присутствующий в кольце.

В одном из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (II)

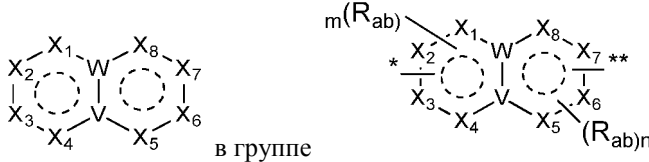


в группе

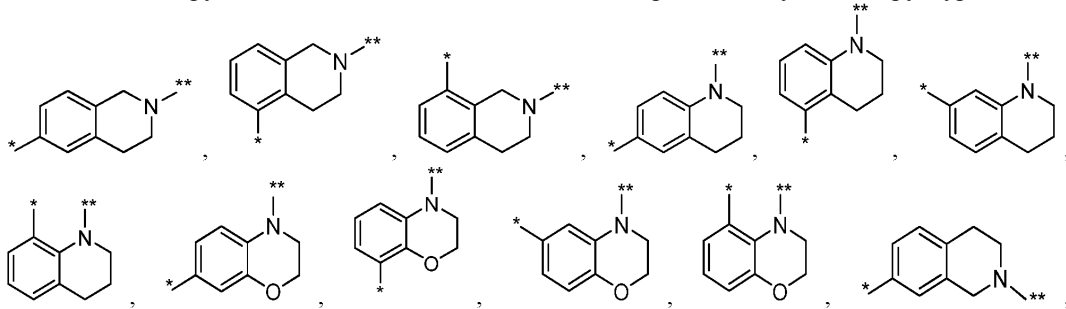
выбран из следующих структур:

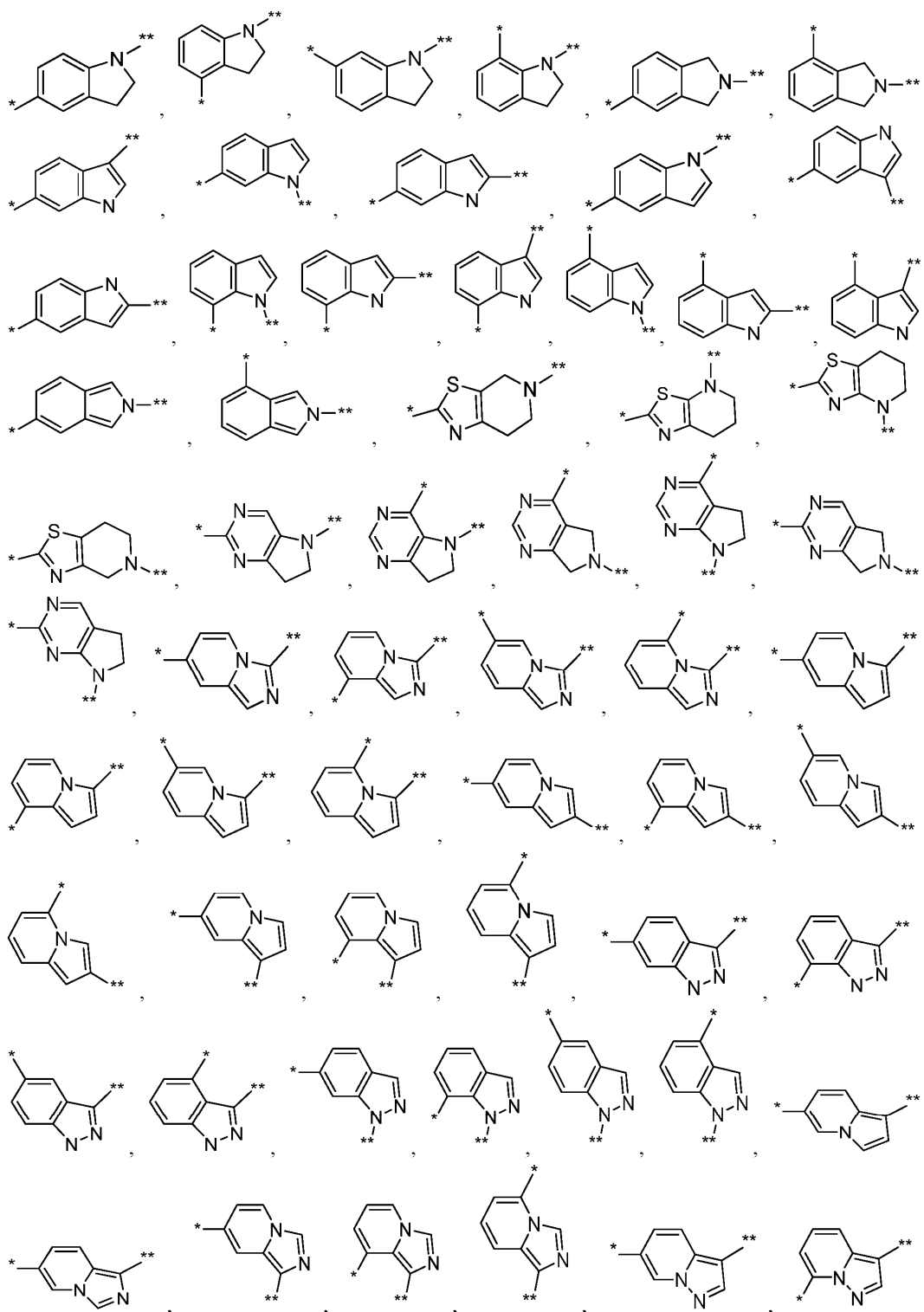


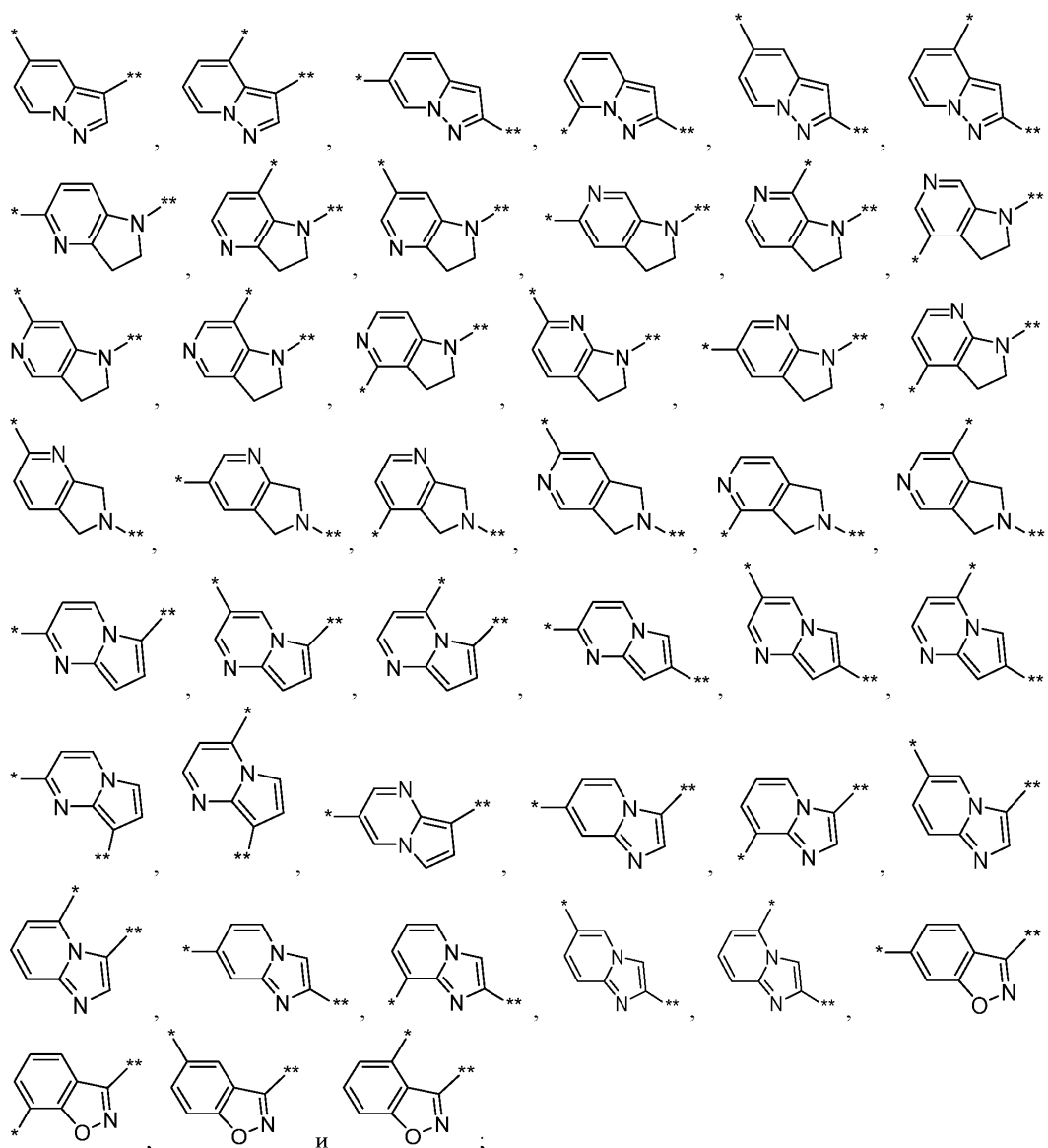
Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (II)



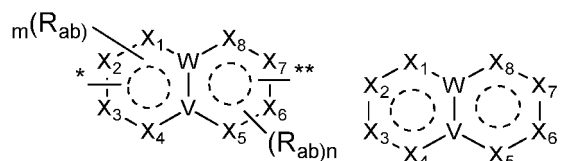
выбран из следующих структур:



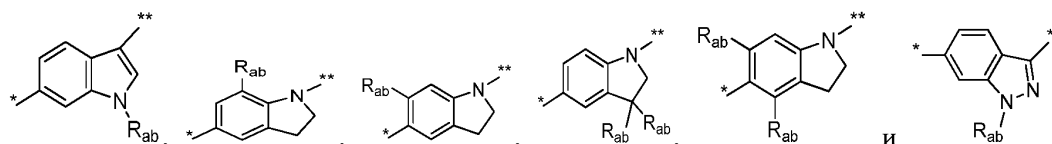




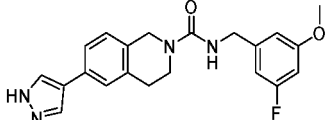
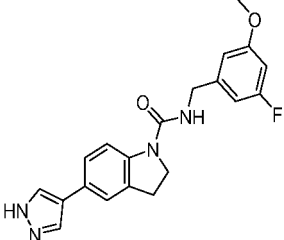
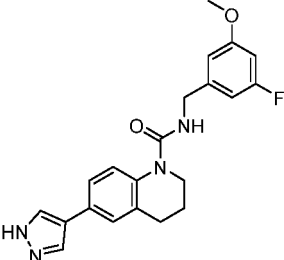
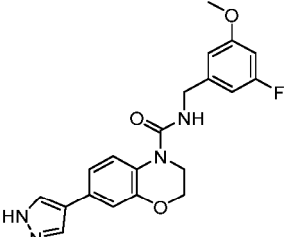
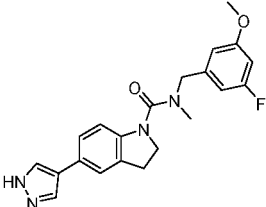
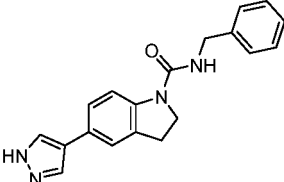
Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в группе

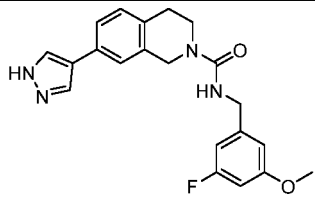
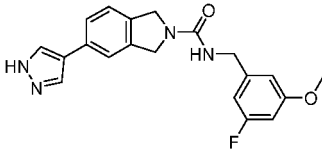
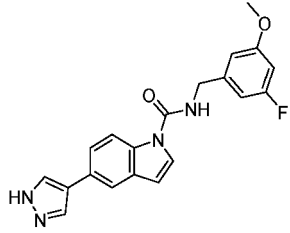
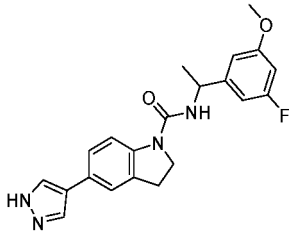
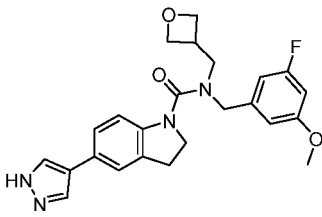
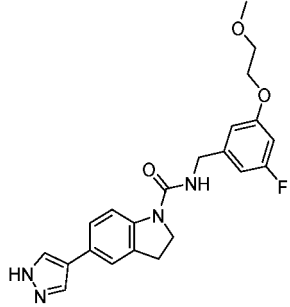
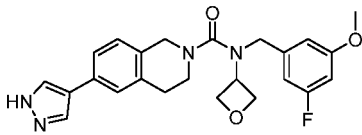
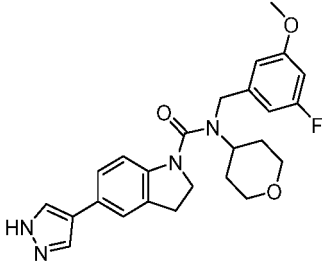


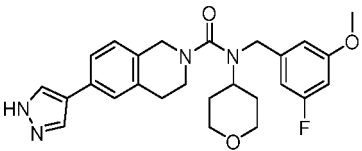
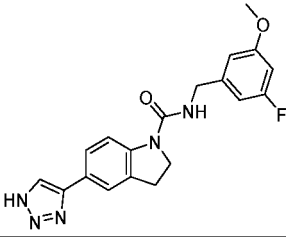
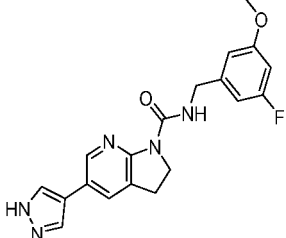
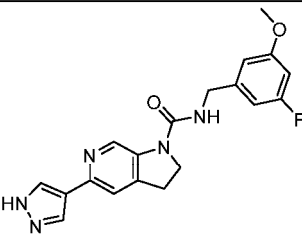
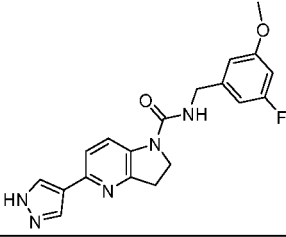
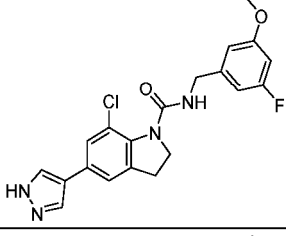
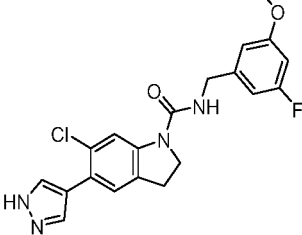
может быть выбран из следующих структур:

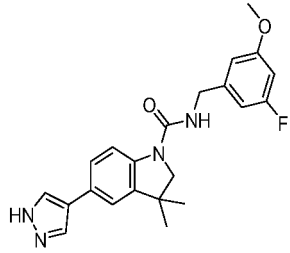
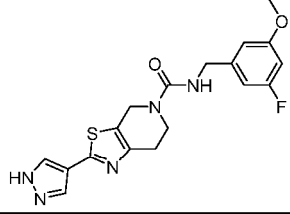
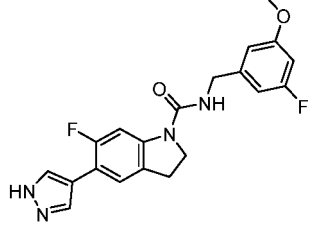
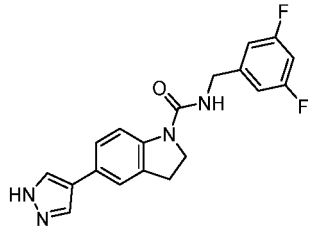
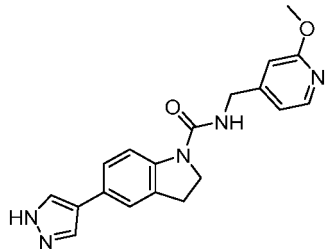
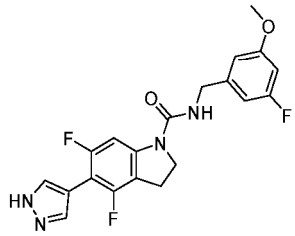
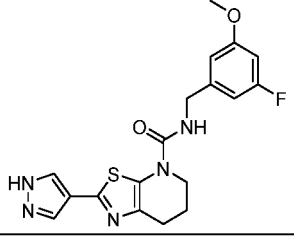


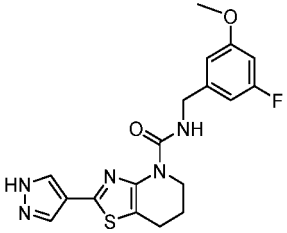
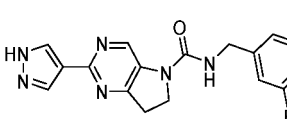
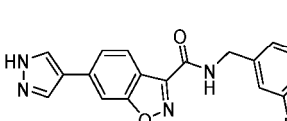
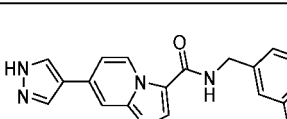
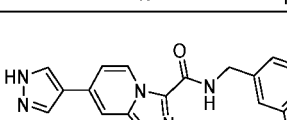
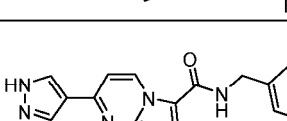
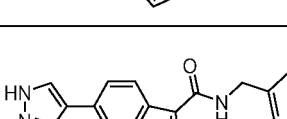
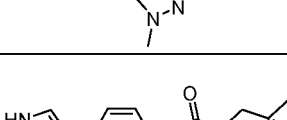
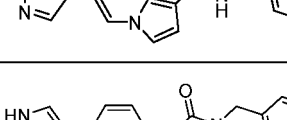
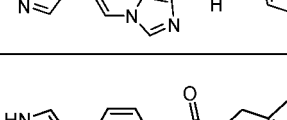
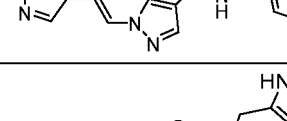
согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия в соединении формулы (I) или его рацемате, стереоизомере, таутмере, изотопно меченном соединении, оксиде азота, сольвате, полиморфе, метаболите, сложном эфире, фармацевтически приемлемой соли или пролекарстве соединение формулы (I) может быть выбрано из следующих структур:

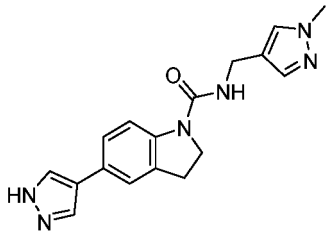
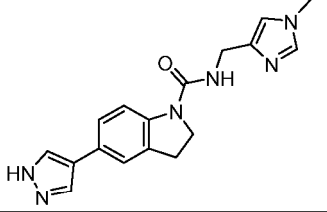
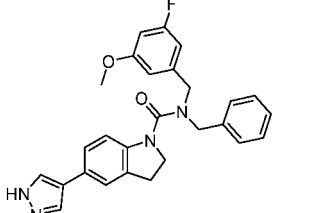
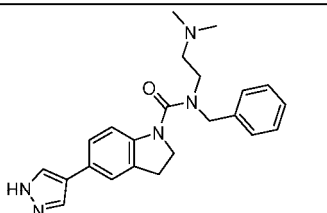
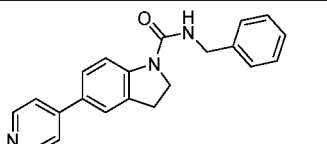
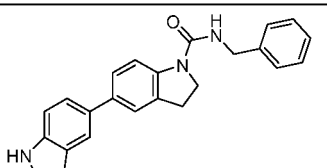
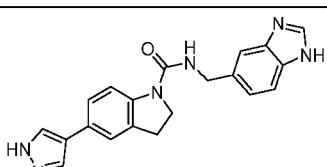
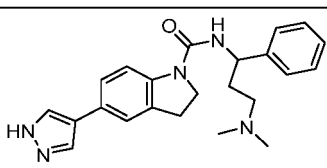
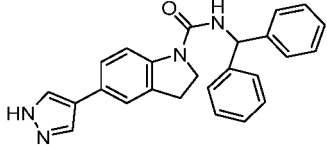
№ соединения	Структурные формулы
T201	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)NC(=O)N2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4</chem>
T202	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)NC(=O)N2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4</chem>
T204	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)NC(=O)N2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4</chem>
T205	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)NC(=O)N2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4</chem>
T206	 <chem>COC1=CC=C(C=C1F)NC(=O)N(C)C2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4</chem>
T207	 <chem>C1=CC=CC=C1CN(C(=O)N2CCc3ccc(cc32)c4c[nH]n4)C2</chem>

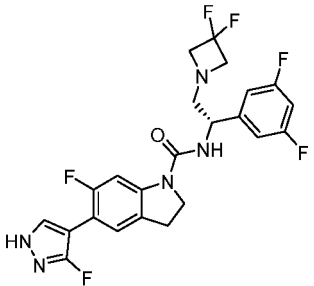
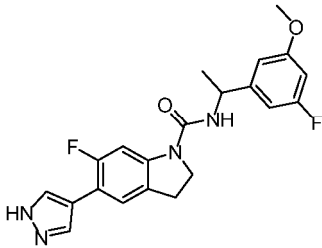
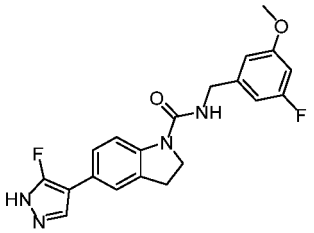
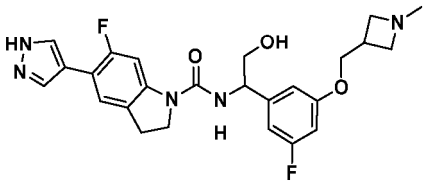
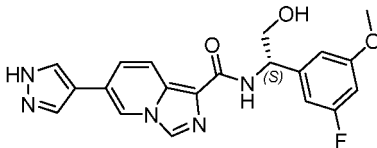
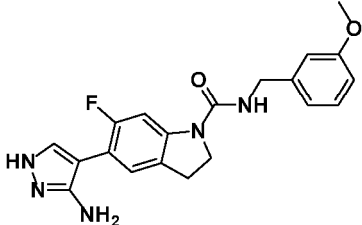
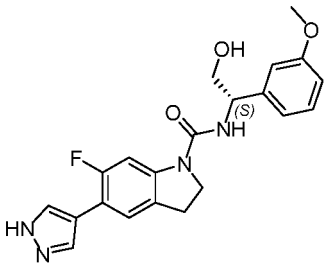
T208	
T209	
T210	
T211	
T212	
T213	
T214	
T215	

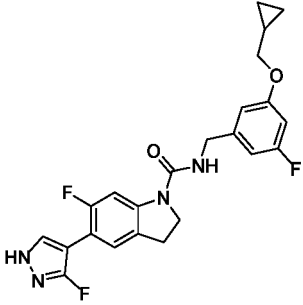
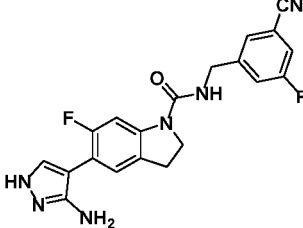
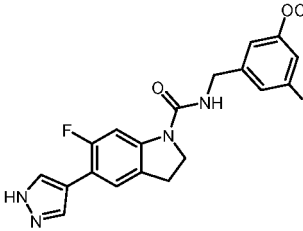
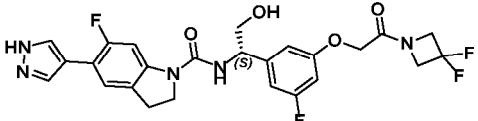
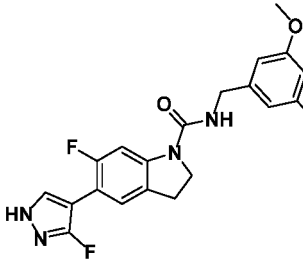
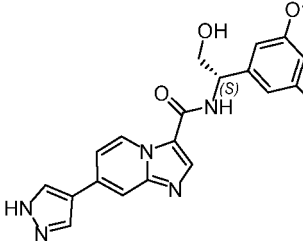
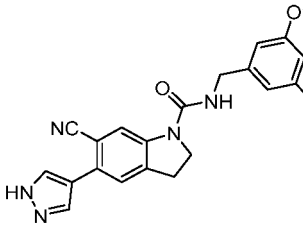
T216	
T217	
T218	
T219	
T220	
T221	
T222	

T223	
T224	
T225	
T226	
T227	
T228	
T229	

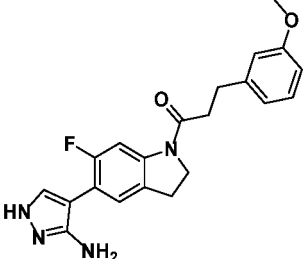
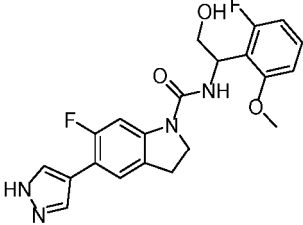
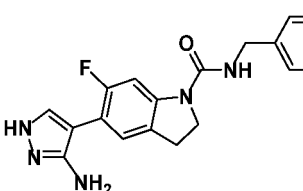
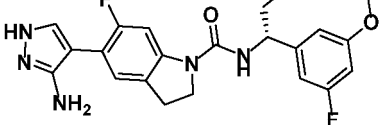
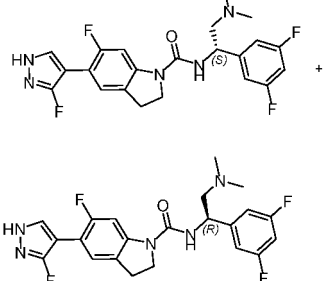
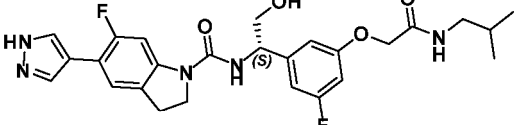
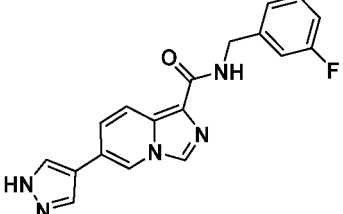
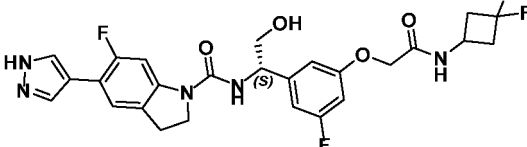
T230	
T231	
T232	
T233	
T234	
T235	
T236	
T237	
T238	
T239	
T240	

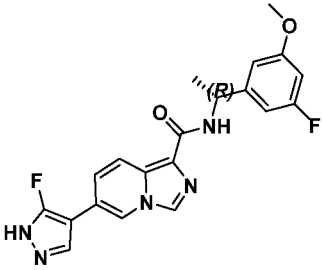
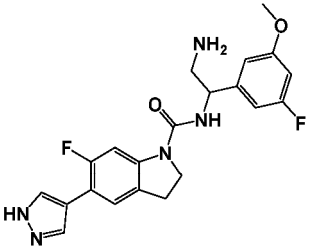
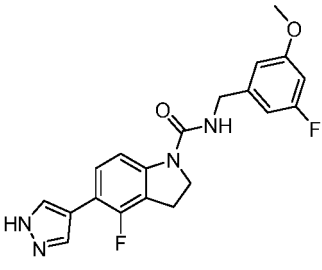
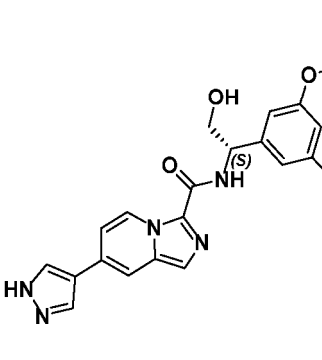
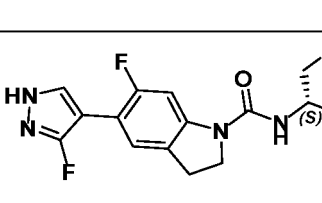
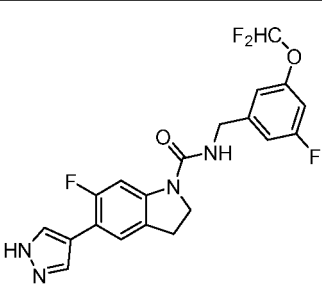
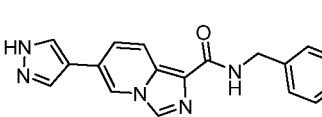
T241	
T242	
T243	
T244	
T245	
T246	
T247	
T248	
T249	

T340	
T341	
T342	
T343	
T344	
T345	
T346	

T347	
T348	
T349	
T350	
T351	
T352	
T353	

T354	
T355	
T356	
T357	
T358	
T359	
T360	
T361	

T362	
T363	
T364	
T365	
T366	
T367	
T368	
T369	

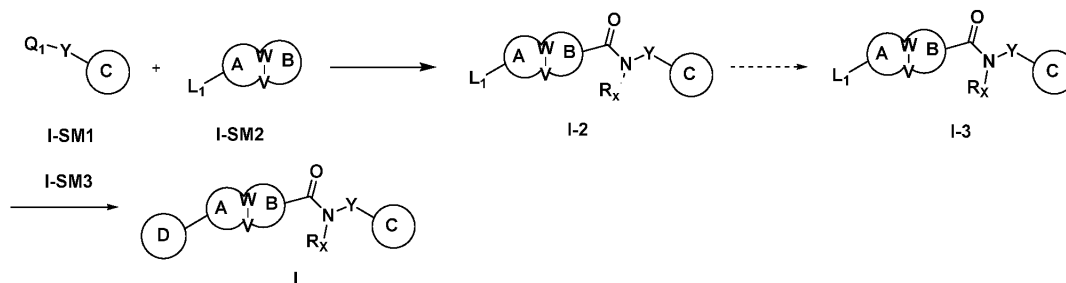
T370	
T371	
T372	
T373	
T374	
T375	
T376	

T377	
T378	
T379	
T380	
T381	
T382	
T383	
T384	
T385	

T386	
T387	
T388	
T389	
T390	
T391	

В настоящем описании также предложен способ получения соединения формулы (I) (включая соединения формулы (II)), который включает по меньшей мере одну из следующих схем.

Схема 1



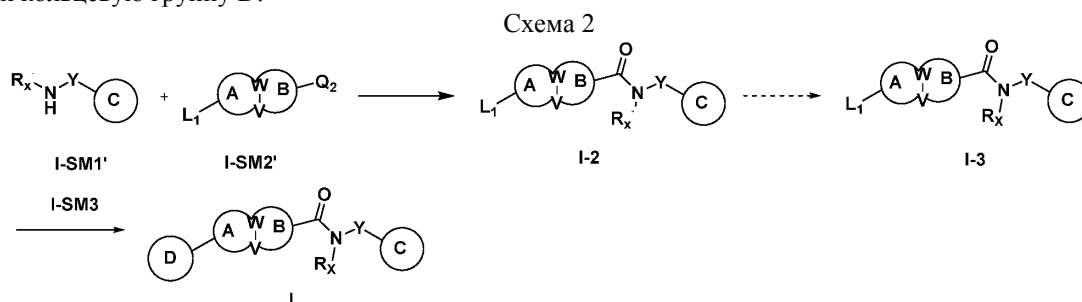
а1) приведение соединения I-SM1 во взаимодействие с соединением I-SM2 в щелочной среде с получением соединения I-2;

а2) необязательно последующее проведение обработки соединения I-2 для получения производных R_x' при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и

а3) проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 или I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где A, B, C, D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I), представленной выше; R_x выбран из R_x и

группы, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (a2); L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; группа Q1 представляет собой изоцианатную группу или $-N(R_x)$ -активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.



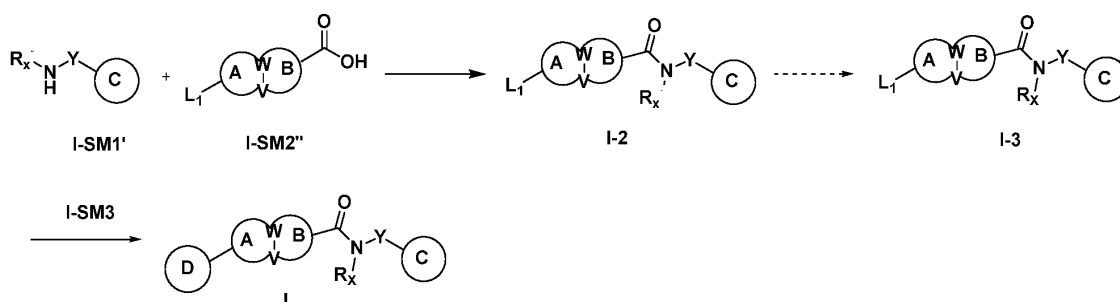
b1) приведение соединения I-SM1' во взаимодействие с соединением I-SM2' в щелочной среде с получением соединения I-2;

b2) необязательно последующее проведение обработки соединения I-2 для получения производных R_x' при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и

b3) проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 или I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где A, B, C, D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I), представленной выше; R_x' выбран из R_x и группы, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (b2); L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; группа Q2 представляет собой активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

Схема 3



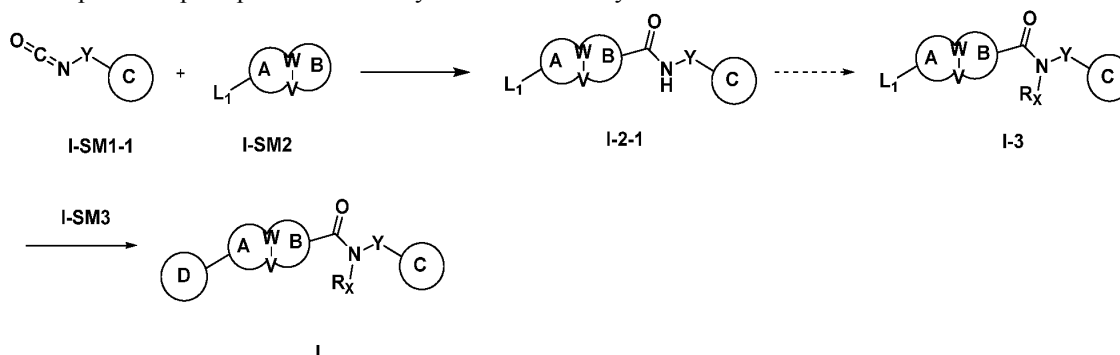
c1) приведение соединения I-SM1' во взаимодействие с соединением I-SM2'' в щелочной среде с получением соединения I-2;

c2) необязательно последующее проведение обработки соединения I-2 для получения производных R_x при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и

c3) проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 или I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где A, B, C, D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I), представленной выше; R_x выбран из R_x и группы, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (c2); L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

Конкретные примеры схемы 1 могут включать схему 1-1:



a1') приведение соединения I-SM1-1 во взаимодействие с соединением I-SM2 в щелочной среде с получением соединения I-2-1;

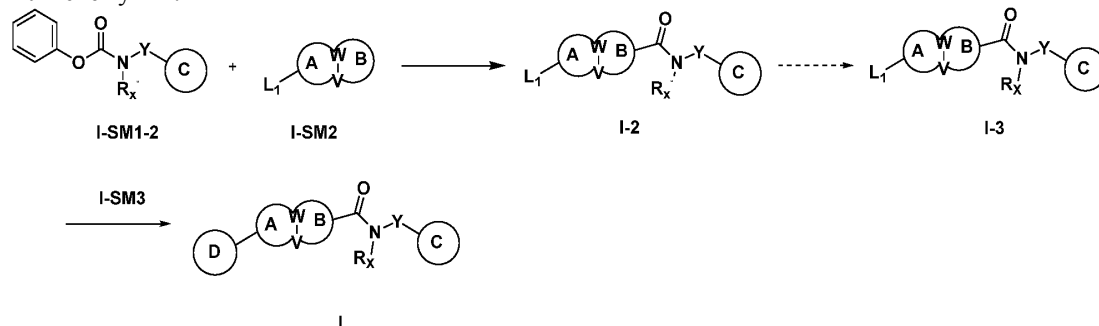
a2) необязательно последующее проведение обработки соединения I-2-1 для получения производ-

ных R_x' по амидному атому азота с получением соединения I-3; и

а3') проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2-1 или I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где A, B, C, D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I), представленной выше; R_x не является H; L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D;

или схему 1-2:



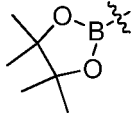
а1") приведение соединения I-SM1-2 во взаимодействие с соединением I-SM2 в щелочной среде с получением соединения I-2;

а2") необязательно последующее проведение обработки соединения I-2 для получения производных R_x' при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и

а3") проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 или I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где кольцо A, кольцо B, кольцо C, кольцо D, W, V, Y и R_x выбраны из определений в формуле (I), представленной выше; R_x' выбран из R_x и группы, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (а2"); L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, O, Br и I; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

В приведенных выше схемах необязательно может быть выполнена стадия введения защитной группы или удаления защитной группы, и процедуры и условия указанной стадии могут быть общепринятыми в данной области техники. В соответствии со способом получения согласно настоящему раскрытию применяемые уходящие группы и защитные группы для аминогруппы могут представлять собой группы, обычно применяемые в данной области техники. Например, уходящая группа может быть вы-



брана из галогена (например, I или Cl), и тому подобного. "Активная формиатная группа", описанная в приведенных выше схемах, представляет собой группу, обычно выбираемую специалистом в данной области техники для обеспечения $C=O$ в реакции (фенольный или спиртовой фрагмент в формиате удаляется), например, "активная формиатная группа" в "-N(R_x')-активной формиатной группе", то есть группа (в которой фенольный или спиртовой фрагмент может быть легко удален), обеспечивающая карбонил амидной структуры -N(R_x')-C(=O)- в продукте, при этом "активная формиатная группа" предпочтительно представляет собой фенолформиат (PhO(C=O)-) или замещенный фенолформиат, например, п-нитрофенолформиат (p-NO₂-PhO(C=O)-).

В соответствии со способом получения согласно настоящему раскрытию процедуры и условия указанных стадий могут быть общепринятыми в данной области техники. Процедуры и условия стадии a1), a1'), a1"), b1) или c1) могут быть общепринятыми в данной области техники, и применяемое основание представляет собой неорганическое основание или органическое основание, например, по меньшей мере одно, выбранное из триэтиламина (ТЭА), карбоната калия, изопропиламина, диизопропилэтиламина (ДИЭА), пиридина, карбоната лития, карбоната цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, 1,8-дизазабициклоундец-7-ена, метоксида натрия, этоксида натрия, фосфата калия, гидрофосфата калия, дигидрофосфата калия, бикарбоната натрия и бикарбоната калия.

В соответствии со способом получения согласно настоящему раскрытию для стадии a1), a1'), a1"), b1) или c1) реакция предпочтительно может быть проведена в присутствии растворителя, предпочтительно в апротонном органическом растворителе, например, одном или более из тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила, ДМФА, дихлорметана, н-гексана, этилацетата, диэтилового эфира, метил-трет-бутилового простого эфира, толуола, хлороформа, циклогексана, диоксана и ацетона.

В соответствии со способом получения согласно настоящему раскрытию процедуры и условия стадии a2), a2'), a2"), b2) или c2) могут быть общепринятыми в данной области техники. Например, такие реакции, как алкилирование и ацилирование, предпочтительно могут быть проведены в присутствии растворителя, предпочтительно органического растворителя, такого как один или более из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, толуола, хлороформа, циклогексана, тетрагидрофурана (ТГФ), дихлор-

метана, ацетонитрила, ДМФА, н-гексана, этилацетата, диэтилового эфира, метил-трет-бутилового простого эфира, диоксана и ацетона, предпочтительно дихлорметана.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия для реакции сочетания на стадии а3), а3'), а3''), б3) или с3) процедуры и условия могут быть общепринятыми в данной области техники. Реакцию предпочтительно может быть проведена в присутствии растворителя, такого как один или более из метанола, этанола, изопропанола, трет-бутанола, толуола, хлороформа, циклогексана, тетрагидрофурана (ТГФ), ацетонитрила, ДМФА, дихлорметана, н-гексана, этилацетата, диэтилового эфира, метил-трет-бутилового простого эфира, ацетона, диоксана, ДМФА и воды, предпочтительно смешанного раствора диоксана или ДМФА и воды.

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия реакция сочетания на стадии а3), а3'), а3''), б3) или с3) может быть проведена в присутствии катализатора и основания, и указанный катализатор включает широко применяемые Pd-содержащие катализаторы, такие как по меньшей мере один из Pd(OAc)₂ и лиганда XPhos, тетраакис(трифенилфосфин)палладия (то есть Pd(PPh₃)₄), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (то есть Pd(dppf)Cl₂) и тому подобного. Например, реакцию выполняют в присутствии K₂CrO₄, Pd(OAc)₂ и XPhos. Основание представляет собой обычно применяемое в данной области техники основание и включает неорганическое основание или органическое основание, например, по меньшей мере одно, выбранное из триэтиламина (ТЭА), карбоната калия, изопропиламина, диизопропилэтиламина (ДИЭА), пиридина, карбоната лития, карбоната цезия, трет-бутоксид калия, трет-бутоксид натрия, 1,8-диазабициклоундец-7-ена, метоксида натрия, этоксида натрия, фторида натрия, фторида калия, фторида цезия, фосфата калия, гидрофосфата калия, дигидрофосфата калия, бикарбоната натрия и бикарбоната калия.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, таутомер и оксид азота могут быть применены в качестве исходного вещества или промежуточного соединения для получения пролекарства или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера и оксида азота. Следовательно, в настоящем раскрытии также предложено применение соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера или оксида азота для получения пролекарства или фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера или оксида азота.

В настоящем раскрытии также предложено применение по меньшей мере одного из соединения формулы (I) и его рацемата, стереоизомера, таутомера, оксида азота, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства для получения лекарственного средства, при этом указанное лекарственное средство представляет собой ингибитор протеинкиназы.

В частности, указанное лекарственное средство выполняет функцию регулирования Rho-киназы. Лекарственное средство может быть применено для предотвращения или лечения или более тяжелых, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, заболевания глаз, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, респираторные заболевания, а также аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, ишемию головного мозга, ишемический инсульт, рестеноз, заболевания сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, нейрональную дегенерацию (периферическую или центральную), заболевания с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, повышение внутриглазного давления, астму, остеопороз, легочный фиброз (такой как идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, диализ почек (стабильность эпителия), гломерулосклероз, воспаление при нейрональной дегенерации и тому подобное.

В настоящем раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединения формулы (I) и его рацемата, стереоизомера, таутомера, оксида азота, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства.

Предпочтительно фармацевтическая композиция может необязательно дополнительно содержать фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, такое как носитель или вспомогательный ингредиент. В качестве примера, вспомогательное вещество может представлять собой по меньшей мере одно, выбранное из: разрыхляющего вещества, способствующего скольжению вещества, смазывающего вещества, разбавителя, наполнителя, адгезивного вещества и красителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию выполняет функцию регулирования Rho-киназы. Фармацевтическая композиция может быть применена для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, заболевания глаз, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, респираторные заболевания, а также аутоиммунные заболевания, включая атероскле-

роз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, ишемию головного мозга, ишемический инсульт, рестеноз, заболевания сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, нейрональную дегенерацию (периферическую или центральную), заболевания с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, повышение внутриглазного давления, астму, остеопороз, легочный фиброз (такой как идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, диализ почек (стабильность эпителия), гломерулосклероз, воспаление при нейрональной дегенерации и тому подобное.

В настоящем раскрытии также предложен способ регулирования функции Rho-киназы, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера, оксида азота, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или фармацевтической композиции. Указанный способ может быть применен для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK. В настоящем раскрытии также предложен способ предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера, оксида азота, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или фармацевтической композиции. Указанное заболевание представляет собой, например, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, заболевания глаз, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, респираторные заболевания, а также аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, ишемию головного мозга, ишемический инсульт, рестеноз, заболевания сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, нейрональную дегенерацию (периферическую или центральную), заболевания с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, повышение внутриглазного давления, астму, остеопороз, легочный фиброз (такой как идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, диализ почек (стабильность эпителия), гломерулосклероз, воспаление при нейрональной дегенерации и тому подобное.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложено соединение формулы (I) для применения для регулирования функции Rho-киназы, и указанное модулирование включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей такое соединение.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложено соединение формулы (I) для применения в способе предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, и указанный способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера, оксида азота, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или фармацевтической композиции. Указанное заболевание представляет собой, например, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, заболевания глаз, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, респираторные заболевания, а также аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, ишемию головного мозга, ишемический инсульт, рестеноз, заболевания сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, нейрональную дегенерацию (периферическую или центральную), заболевания с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, повышение внутриглазного давления, астму, остеопороз, легочный фиброз (такой как идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, диализ почек (стабильность эпителия), гломерулосклероз, воспаление при нейрональной дегенерации и тому подобное.

Определения и описание

Если не указано иное, определения групп и терминов, описанных в описании и формуле изобретения настоящей заявки, включая их определения в качестве примеров, иллюстративные определения, предпочтительные определения, определения, указанные в таблицах, определения конкретных соединений в примерах и тому подобное, могут быть произвольно объединены и включены друг в друга. Определения групп и структур соединений в таких комбинациях и включениях должны находиться в пределах объема настоящего описания.

В случае, когда в описании и формуле изобретения настоящей заявки приведен числовой диапазон, определенный как "целое число", его следует рассматривать как перечисление и граничных значений диапазона, и каждого целого числа в пределах диапазона. Например, "целое число от 0 до 6" следует рас-

считать как включающее каждое целое число из 0, 1, 2, 3, 4, 5 и 6. Термин "более" относится к трем или более.

Термин "галоген" относится к F, O, Br и I. Другими словами, F, Cl, Br и I могут быть описаны в настоящем документе как "галоген".

Термин "алифатический углеводородный радикал" включает насыщенный или ненасыщенный, линейный или разветвленный углеводородный радикал; тип алифатического углеводородного радикала может быть выбран из алкила, алкенила, алкинила и тому подобного, и количество атомов углерода алифатического углеводородного радикала может составлять 1-20, предпочтительно может составлять 1-12, также может составлять 1-10, и ещё более предпочтительно может составлять 1-6. Например, (C₁-C₁₂) алифатический углеводородный радикал может быть выбран из (C₁-C₁₂) алкила, (C₂-C₁₂) алкенила и (C₂-C₁₂) алкинила, и в некоторых вариантах реализации он может быть выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила и (C₂-C₆) алкинила. В частности, он может включать, но не ограничивается перечисленными: метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, винил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, этинил, пропинил, бутинил, пентинил и гексинил; также он может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила, н-гексила, винила, 1-пропенила, 2-пропенила, 1-метилвинила, 1-бутенила, 1-этилвинила, 1-метил-2-пропенила, 2-бутенила, 3-бутенила, 2-метил-1-пропенила, 2-метил-2-пропенила, 1-пентенила, 1-гексенила, этинила, 1-пропина, 2-пропина, 1-бутина, 2-бутина, 1-изобутина, 1-изопентина, 2-изопентина, 1-метил-2-пропина, 3-бутина, 1-пентина и 1-гексина; "алифатический углеводородный радикал" может необязательно содержать один, два или более гетероатомов (которые могут рассматриваться как необязательная вставка гетероатомов в любую связь C-C и связь C-H алифатического углеводородного радикала). Подходящие гетероатомы будут очевидны специалистам в данной области техники и включают, например, атом серы, атом азота, атом кислорода, атом фосфора и атом кремния. Алифатический углеводородный радикал, содержащий гетероатомы, может быть выбран из следующих групп: (C₁-C₁₂) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₁₂) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси(C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто(C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, (C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)меркапто(C₁-C₆) алифатического (углеводородный радикал)окси, N-(C₁-C₃) алифатического (углеводородный радикал)амино(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала и N,N-ди-(C₁-C₃) алифатического (углеводородный радикал)амино(C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала; например, он может представлять собой метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, метоксиметил, этоксиметил, пропоксиметил, метоксиэтил, этоксиэтил, пропоксиэтил, метоксипропил, этоксипропил, пропоксипропил, N-метиламинометил, N-метиламиноэтил, N-этиламиноэтил, N,N-диметиламинометил, N,N-диметиламиноэтил или N,N-диэтиламиноэтил; фрагменты "алифатического углеводородного радикала", содержащиеся в других группах, определены, как указано выше.

Термин "C₃₋₂₀ алициклический углеводородный радикал" следует понимать как циклический углеводородный радикал, который обладает свойствами алифатических соединений и содержит замкнутое углеродное кольцо в молекуле. Он может представлять собой насыщенные или частично ненасыщенные одновалентные моноциклические, бициклические или полициклические углеводородные кольца, а также включает мостиковые или спирановые системы колец. Например, когда алициклический углеводородный радикал содержит два или более углеродных колец, они могут быть соединены различными способами: два кольца в молекуле могут иметь один общий атом углерода, и такая система называется спиром; два атома углерода в кольце могут быть соединены углеродным мостиком с образованием бициклической или полициклической системы, которая называется мостиковой кольцевой системой; также несколько колец могут быть соединены друг с другом с образованием структуры, подобной решетке. Алициклический углеводородный радикал может содержать 3-20 атомов углерода и предпочтительно представляет собой "C₃₋₁₂ алициклический углеводородный радикал", а также может представлять собой "C₃₋₇ алициклический углеводородный радикал", который может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода. Алициклический углеводородный радикал может представлять собой "циклоалкил", "циклоалкенил", "циклоалкинил" и так далее (количество атомов углерода может быть выбрано из любого из указанных выше целых чисел от 3 до 20), и алициклический углеводородный радикал может представлять собой моноциклический углеводородный радикал, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил или циклодецил, или бициклический углеводородный радикал, такой как декагидронафталиновое кольцо. Например, термин "C₃₋₇ циклоалкил" относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, которое может представлять собой спирокольцо или кольцо с мостиком, и такое кольцо содержит 3, 4, 5, 6 или 7 атомов углерода. C₃₋₇ циклоалкильная группа может представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[1.1.0]бутил, спиропентил,

спиро[2.3]гексил, бицикло[1.1.1]пентил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[2.1.1]гексил или бицикло[3.1.0]гексил. Термин "3-20-членный гетероциклил" относится к насыщенному или частично ненасыщенному одновалентному моноциклическому, бициклическому или полициклическому углеводородному кольцу, а также включает кольца с мостиком или спирокольца, и такое кольцо содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O, B, P, Si и S. "3-20-членный гетероциклил" может представлять собой, например, "3-12-членный гетероциклил", "3-7-членный гетероциклил" или "5-6-членный гетероциклил". Термин "3-12-членный гетероциклил" относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, содержащему 1-5, предпочтительно 1-3 гетероатома, выбранных из N, O, B, P, Si и S. Гетероциклил может быть соединен с остальной частью молекулы через любой из атомов углерода или атом азота (если он имеется). Каждый атом гетероциклила независимо необязательно замещен, например, 1-5 заместителями, 1-3 заместителями или 1 заместителем, независимо оттого, указано ли, что гетероциклил "замещенный" или нет, и подходящие заместители включают, но не ограничиваются перечисленными, OH, амино, оксо, галоген, CN, нитро, C₁₋₂₀ алифатический углеводородный радикал, C₃₋₂₀ алициклический углеводородный радикал и тому подобное. В частности, гетероциклил может включать, но не ограничивается перечисленными: 3-членные кольца, такие как азиридинил, оксиранил и тирианил; 4-членные кольца, такие как азетидинил, оксетанил и тиетанил; 5-членные кольца, такие как дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, диоксилил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пирролинил, дигидроотиенил, тетрагидроотиенил, дигидропирролил, диоксалил, оксасульфуранил, дисульфуранил, оксазолидин-2-он, триазаолилин, оксадиазолилин и тиадиазолилин; или 6 членные кольца, такие как дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, дигидропиридинил, тиациклогексил, дитиациклогексил, диоксанил, пиперазинил или тритианил; или 7 членные кольца, такие как diazepанил, азепанил, оксепанил и тиепанил. Необязательно гетероциклил может быть бензоконденсированным. Гетероциклил может быть бициклическим, таким как, но не ограничиваясь перечисленными, 5,5-членное кольцо, такое как гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ильное кольцо, или 5,6-членное бициклическое кольцо, такое как гексагидропироло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ильное кольцо. Кольцо, содержащее атомы азота, может быть частично ненасыщенным, то есть оно может содержать одну или более двойных связей, как то, но не ограничиваясь перечисленными, 2,5-дигидро-1H-пирролил, 4H-[1,3,4]тиадиазинил, 4,5-дигидрооксазолил или 4H-[1,4]тиазинил, или оно может быть бензоконденсированным, таким как дигидроизохинолил, но не ограничивается им. Согласно настоящему раскрытию гетероциклил является неароматическим.

Термин "C₆₋₂₀ арил" относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому углеводородному кольцу, содержащему 6-20 атомов углерода, и предпочтительно представляет собой "C₆₋₁₄ арил" или "C₆₋₁₀ арил". Термин "C₆₋₁₄ арил" предпочтительно относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому углеводородному кольцу содержащему 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов углерода ("C₆₋₁₄ арилу"), в частности, кольцу, содержащему 6 атомов углерода ("C₆ арилу"), такому как фенил; или бифенилу, кольцу, содержащему 9 атомов углерода ("C₉ арилу"), такому как инданил или инденил, кольцу, содержащему 10 атомов углерода ("C₁₀ арилу"), такому как тетрагидронафтил, дигидронафтил или нафтил, кольцу, содержащему 13 атомов углерода ("C₁₃ арилу"), такому как флуоренил, или кольцу, содержащему 14 атомов углерода ("C₁₄ арилу"), такому как антраценил. Термин "5-20-членный гетероарил" относится к ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, которое содержит 5-20 атомов кольца и содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, такому как "5-14-членный гетероарил", "5-10-членный гетероарил" или "5-6-членный гетероарил". Термин "5-14-членный гетероарил" относится к одновалентному ароматическому моноциклическому, бициклическому или трициклическому кольцу, которое содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов кольца, в частности, 5, 6, 9 или 10 атомов углерода, содержит 1-5, предпочтительно 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и может быть бензоконденсированным в каждом случае. Термин "5-6-членный гетероарил" относится к одновалентному моноциклическому ароматическому кольцу, которое содержит 5 или 6 атомов кольца, содержит 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и может быть бензоконденсированным в каждом случае. В частности, гетероарил выбран из тиенила, фуранила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4H-пиразолила и тому подобного и их бензопроизводных, таких как бензофуранил, бензотиенил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензимидазолил, бензотриазалил, индазолил, индолил и изоиндолил; или пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила и тому подобного и их бензопроизводных, таких как хинолил, хиназолинил и изохинолил; или азоцинила, индолизинила, пуринила и тому подобного и их бензопроизводных; или циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила и тому подобного. Если не указано иное, гетероциклил, гетероарил или гетероарилен включает все возможные их изомерные формы, например, их позиционные изомеры. Соответственно, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров пиридинил или пиридинилен включает пиридин-2-ил, пиридинилен-2-ил, пиридин-3-ил, пиридинилен-3-ил, пиридин-4-ил и пиридинилен-4-ил; тиенил или тиенилен включает тиен-2-ил,

тиен-2-илен, тиен-3-ил и тиен-3-илен.

Если не указано иное, термин "уходящая группа" в настоящем документе относится к заряженному или незаряженному атому или группе, которая высвобождается в ходе реакции замещения или обмена. Подходящие примеры включают, но не ограничиваются перечисленными, H, F, Br, Cl, I, мезилатную группу, тозилатную группу и тому подобное.

В любом способе получения соединения, описанного в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить низкоустойчивые или реакционноспособные группы в любой рассматриваемой молекуле. Это может быть достигнуто с помощью обычных защитных групп, описанных в руководствах или справочной литературе в данной области техники. Защитная группа может быть удалена на подходящей последующей стадии с применением способов, известных в данной области техники. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в зависимости от конкретной защитной группы на этой стадии удаления защитной группы могут быть применены другие реагенты, включая, но не ограничиваясь перечисленными, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, никель Ренея, подходящим образом выбранную кислоту, подходящим образом выбранное основание, фторид и тому подобное.

Целевое соединение может быть выделено в соответствии с известными способами, например, путем экстракции, фильтрования или колоночной хроматографии.

Согласно молекулярной структуре соединения, раскрытые в настоящем документе, могут являться хиральными и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных формах. Следовательно, эти соединения могут существовать в виде рацемической смеси или в оптически активной форме. Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их промежуточные соединения могут быть разделены с получением энантиомеров химическими или физическими способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или применены в этой форме для синтеза. В случае рацемических смесей аминов диастереоизомеры получают из смесей путем взаимодействия с оптически активными разделяющими агентами. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как R- или S-винная кислота, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, подходящие N-защищенные аминокислоты (например, N-бензоилпролин или N-бензолсульфонилпролин) или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Энантиомерное разделение с помощью хроматографии может быть предпочтительно осуществлено с помощью оптически активных разделяющих агентов, таких как динитробензоилфенилглицин, триацетат целлюлозы или другие производные углеводов, или обработанные с получением хиральных производных метакрилатные полимеры, иммобилизованные на силикагеле. Подходящими элюентами для этой цели являются смеси растворителей, содержащие воду или спирт, например, гексан/изопропанол/ацетонитрил. Специалистам в данной области техники будет понятно, что не все азотсодержащие гетероциклы могут образовывать N-оксиды, поскольку азот должен иметь доступные неподеленные пары электронов, используемые для окисления с получением оксидов; специалистами в данной области техники будут определены азотсодержащие гетероциклы, способные образовывать N-оксиды. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что третичные амины способны образовывать N-оксиды. Синтетические способы получения N-оксидов гетероциклов и третичных аминов хорошо известны специалистам в данной области техники и включают окисление пероксидами, такими как пероксиуксусная кислота и м-хлорпербензойная кислота (MCPBA), пероксидом водорода, алкилгидропероксидами, такими как трет-бутилгидропероксид, перборатом натрия и диоксиранами, такими как диметилдиоксиран. Эти способы получения N-оксидов широко описаны и рассмотрены в литературе.

Фармацевтически приемлемая соль может представлять собой, например, кислотно-аддитивные соли соединений, описанных в настоящем документе, имеющих в цепи или кольце атом азота с достаточной основностью, например, кислотно-аддитивные соли, образованные следующими неорганическими кислотами: соляной кислотой, фтороводородной кислотой, бромоводородной кислотой, иодоводородной кислотой, серной кислотой, пироксерной кислотой, фосфорной кислотой или азотной кислотой; гидросульфаты; или кислотно-аддитивные соли со следующими органическими кислотами: муравьиной кислотой, уксусной кислотой, ацетоуксусной кислотой, пировиноградной кислотой, трифторуксусной кислотой, пропионовой кислотой, масляной кислотой, гексановой кислотой, гептановой кислотой, ундекановой кислотой, лауриновой кислотой, бензойной кислотой, салициловой кислотой, 2-(4-гидроксibenzoil)бензойной кислотой, камфорной кислотой, коричной кислотой, циклопентанпропионовой кислотой, диглюконовой кислотой, 3-гидрокси-2-нафтойной кислотой, никотиновой кислотой, памовой кислотой, пектиновой кислотой, пероксосерной кислотой, 3-фенилпропионовой кислотой, пикриновой кислотой, пивалиновой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, итаконовой кислотой, сульфаминовой кислотой, трифторметансульфоновой кислотой, додецилсерной кислотой, этансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, нафталиндисульфоновой кислотой, камфорсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, стеариновой кислотой, молочной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, адипиновой кислотой, альгиновой кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, D-глюконовой кислотой, миндальной кислотой, аскорбиновой кислотой, глюкогоптовой кислотой, глицерофосфорной кислотой, аспарагиновой кисло-

той, сульфосалициловой кислотой, серной кислотой (с образованием гемисульфатов) или тиоциановой кислотой.

Помимо этого, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений, раскрытых в настоящем документе, обладающих достаточной кислотностью, представляет собой соль щелочного металла (например, соль натрия или соль калия), соль щелочноземельного металла (например, соль кальция или соль магния), соль аммония или соль, образованную органическим основанием, которое обеспечивает физиологически приемлемый катион, например, соль, образованную: ионом натрия, ионом калия, N-метилглюкамин, диметилглюкамин, этилглюкамин, лизин, дициклогексиламин, 1,6-гександиамином, этаноламином, глюкозамин, меглюмин, саркозин, серином, тригидроксиметиламинометаном, аминопропандиолом или 1-амино-2,3,4-бутантриолом. В качестве примера, фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные при взаимодействии группы -COOH со следующими агентами: ион натрия, ион калия, ион кальция, ион магния, N-метилглюкамин, диметилглюкамин, этилглюкамин, лизин, дициклогексиламин, 1,6-гександиамин, этаноламин, глюкозамин, меглюмин, саркозин, серином, тригидроксиметиламинометан, амидапропандиол или 1-амино-2,3,4-бутантриол.

Помимо этого, основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы следующими агентами: низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды; диалкилсульфаты, такие как диметилсульфат, диэтилсульфат, дибутилсульфат и дипентилсульфат; длинноцепочечные галогениды, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды; и аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенэтилбромиды. В качестве примера, фармацевтически приемлемые соли включают гидрохлорид, сульфат, нитрат, бисульфат, гидробромид, ацетат, оксалат, цитрат, мезилат, формиат, меглюмин и тому подобное. Поскольку соединения, раскрытые в настоящем документе, могут иметь множество сайтов образования соли, "фармацевтически приемлемая соль" включает не только соль, полученную с участием 1 сайта образования соли соединений, раскрытых в настоящем документе, но и соли, полученные с участием 2, 3 или всех их сайтов образования соли. С учетом изложенного молярное отношение соединения формулы I к ион-радикалу (аниону) кислоты или катиону основания, необходимому для получения соли, может изменяться в широком диапазоне и может составлять, например, от 4:1 до 1:4, как то 3:1, 2:1, 1:1, 1:2 и 1:3. Согласно настоящему раскрытию фармацевтически приемлемые анионы включают анионы, выбранные из анионов, полученных путем ионизации неорганических или органических кислот. "Неорганическая кислота" включает, но не ограничивается перечисленными, соляную кислоту, фтороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, пироксерную кислоту, фосфорную кислоту или азотную кислоту. "Органическая кислота" включает, но не ограничивается перечисленными, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, ацетоуксусную кислоту, пировиноградную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, ундекановую кислоту, лауриновую кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, 2-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, камфорную кислоту, коричную кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, 3-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, памовую кислоту, пектиновую кислоту, пероксерную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, пириновую кислоту, пивалиновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновою кислоту, итаконовую кислоту, сульфамидавую кислоту, трифторметансульфоновою кислоту, додецилсерную кислоту, этансульфоновою кислоту, бензолсульфоновою кислоту, п-толуолсульфоновою кислоту, метансульфоновою кислоту, 2-нафталинсульфоновою кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, камфорсульфоновою кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, стеариновую кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, D-глюконовую кислоту, миндальную кислоту, аскорбиновую кислоту, глюкогоптоновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, аспарагиновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, серную кислоту (с образованием гемисульфатов) или тиоциановую кислоту.

Термин "таутомер" относится к функциональным изомерам, возникающим в результате быстрого перемещения атома в молекуле между двумя положениями. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут проявлять таутомерию. Таутомерные соединения могут существовать в двух или более взаимопревращаемых формах. Прототропные таутомеры возникают в результате перемещения ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. Таутомеры, как правило, существуют в равновесной форме. Попытка отделить один таутомер обычно приводит к получению смеси, физико-химические свойства которой соответствуют смеси таутомеров соединения. Положение равновесия зависит от химических свойств молекулы. Например, во многих алифатических альдегидах и кетонах, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа; тогда как в фенолах преобладает енольная форма. Настоящее раскрытие охватывает все таутомерные формы соединения.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединений, раскрытых в настоящем документе, достаточному для осуществления предполагаемого применения, включая лечение заболевания согласно приведенному ниже определению, но не ограничиваясь им. Терапевтически эффективное количество может быть различным в зависимости от следующих факторов: предполагаемого применения (in vitro или in vivo) или субъекта и заболеваний или

состояний, подлежащих лечению, как то масса тела и возраст субъекта, тяжесть заболеваний или состояний и способ введения, что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Конкретная доза будет различной в зависимости от следующих факторов: конкретного выбранного соединения, схемы применения, подлежащей соблюдению, введения в комбинации с другими соединениями, графика введения, подлежащей введению ткани и применяемой физической системы доставки.

Термин "вспомогательное вещество" относится к фармацевтически приемлемому инертному ингредиенту. Примеры типов вспомогательных ингредиентов включают, без ограничения, адгезивные вещества, разрыхляющие вещества, смазывающие вещества, способствующие скольжению вещества, стабилизаторы, наполнители, разбавители и тому подобное. Вспомогательные ингредиенты способны улучшать технологические характеристики фармацевтического состава, то есть повышать способность состава к прямому прессованию за счет повышения текучести и/или адгезионной способности. Примеры типичных фармацевтически приемлемых носителей, подходящих для применения в указанных выше составах, включают: сахараиды, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, тапиоковый крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; фосфаты кальция, такие как двузамещенный фосфат кальция и трехзамещенный фосфат кальция; сульфат натрия; сульфат кальция; поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; стеариновую кислоту; стеарат щелочноземельных металлов, такой как стеарат магния и стеарат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло и кукурузное масло; неионогенные, катионные и анионные поверхностно-активные вещества; полимер гликолей; жирные спирты; а также твердые продукты гидролиза зерна и другие нетоксичные совместимые вспомогательные вещества, обычно доступные в фармацевтических составах, такие как наполнители, адгезивные вещества, разрыхляющие вещества, буферные агенты, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества и красители. Часть аббревиатур в тексте определена следующим образом: HATU: гексафторфосфат 2-(7-бензотриазолоксид)-N,N,N',N'-тетраметилуория; Pd(dppf)Cl₂: [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); ЭА: этилацетат; Вос: трет-бутоксикарбонил.

Полезные эффекты изобретения

Соединение, предложенное в настоящем документе, обладает превосходной ингибирующей активностью в отношении ROCK. Помимо этого, соединение согласно настоящему раскрытию характеризуется высокой безопасностью, а также метаболической стабильностью и высокой биодоступностью. Помимо этого, соединение согласно настоящему раскрытию имеет низкий риск потенциальной гепатотоксичности. Наконец, соединение согласно настоящему раскрытию является простым в получении и легко поддается очистке и, следовательно, имеет хорошие перспективы применения.

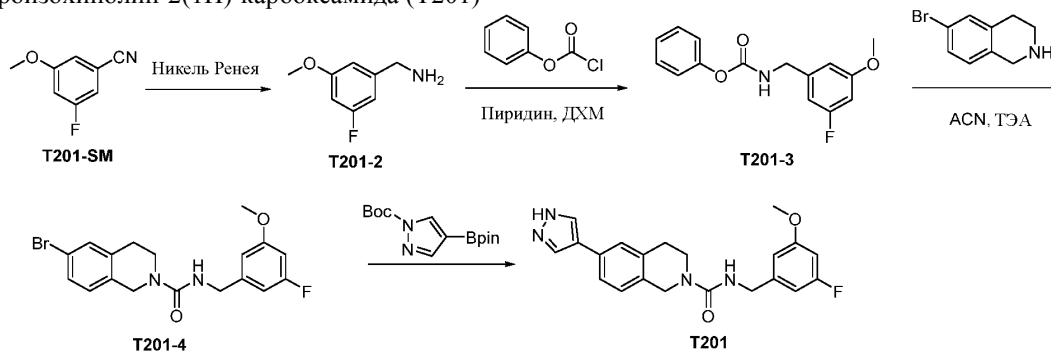
Подробное описание

Соединения, соответствующие общим формулам, раскрытым в настоящем документе, а также способ их получения и применение будут подробно описаны с помощью следующих примеров. Следующие примеры являются лишь иллюстративным представлением и объяснением настоящего раскрытия и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем охраны настоящего изобретения. Все способы, осуществленные на основе изложенного выше содержания настоящего раскрытия, включены в объем защиты настоящего раскрытия.

Если не указано иное, исходные вещества и реактивы, применяемые в следующих примерах, являются коммерчески доступными продуктами или могут быть получены известными способами.

Примеры получения.

Пример 1. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (T201)



1.1. Получение соединения (3-фтор-5-метоксифенил)метанамина (T201-2).

К раствору соединения T201-SM (500 мг) в метаноле добавляли никель Ренея (100 мг) и водный раствор аммиака (0,2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

лении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (300 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 156,3$.

1.2. Получение соединения фенил-3-фтор-5-метоксибензилкарбамата (T201-3).

Соединение T201-2 (50 мг) и пиридин (76 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и по каплям добавляли фенилхлорформиат (75 мг) при 0°C. После того как добавление было завершено, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор подвергали экстракции водой и дихлорметаном, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанный в заголовке продукт. ЖХМС: $[M+H]^+ = 276,1$.

1.3. Получение соединения 6-бром-N(3-фтор-5-метоксибензил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (T201-4).

Соединение T201-3 (30 мг), 6-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (CAS: 226942-29-6, 23 мг) и триэтиламин (22 мг) растворяли в ацетонитриле (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (30 мг).

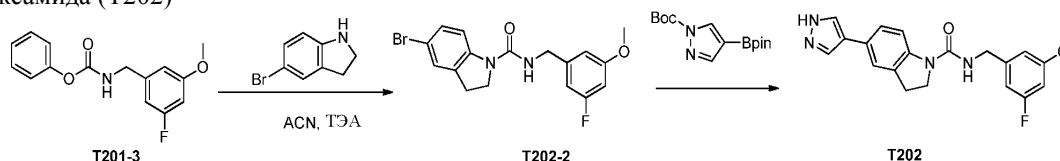
ЖХМС: $[M+H]^+ = 395,0$.

1.4. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (T201).

Соединение T201-4 (30 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (CAS: 552846-17-0; 24 мг), карбонат натрия (16,2 мг), ацетат калия (15 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (8,8 мг) растворяли в диоксане/ H_2O (10 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали целевой продукт (5 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta = 12,90$ (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,68-6,64 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,60 (t, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,81 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H); ЖХМС: $[M+H]^+ = 381,1$.

Пример 2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T202)



2.1. Получение соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-2,3-индолин-1-карбоксамид (T202-2).

Соединение T201-3 (300 мг), 5-броминдолин (CAS: 22190-33-6, 215 мг) и триэтиламин (219 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (549 мг).

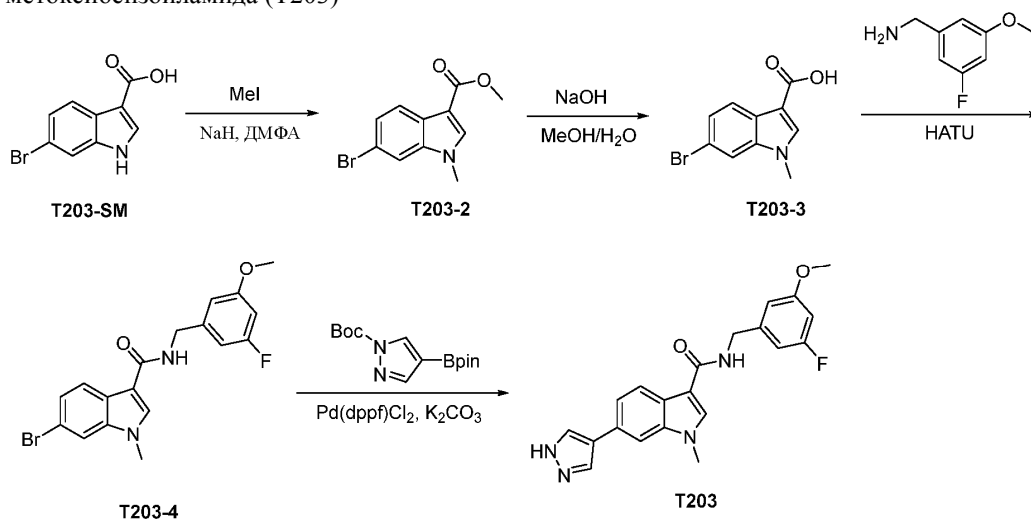
ЖХМС: $[M+H]^+ = 381,3$.

2.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T202).

Соединение T202-2 (200 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (171 мг), карбонат натрия (112 мг), ацетат калия (103 мг) и $Pd(PPh_3)_4$ (61 мг) растворяли в диоксане/ H_2O (10 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали целевой продукт (100 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) $\delta = 12,80$ (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,75-6,66 (m, 3H), 4,30 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 3,97 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,16 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H). ЖХМС: $[M+H]^+ = 367,1$.

Пример 3. Получение соединения 1-метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-3-карбоновой кислоты-3-фтор-5-метоксибензоамида (T203)



3.1. Получение соединения метил-6-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоксилата (T203-2).

К раствору соединения 6-броминдол-3-карбоновой кислоты (CAS: 101774-27-0, 300 мг) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (100 мг) при 0°C в атмосфере азота. После того как добавление было завершено, реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 20 мин. К описанной выше системе добавляли йодметан (0,23 мл) в виде одной порции, и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Добавляли раствор хлорида аммония, чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат для экстракции. Органические фазы объединяли и промывали насыщенным соевым раствором, и органическую фазу сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (350 мг), который сразу применяли на следующей стадии.

3.2. Получение соединения 6-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (T203-3).

Смесь соединения T203-2 (300 мг) и гидроксида натрия (150 мг) в метаноле (20 мл) и воде (5 мл) нагревали до 50°C и проводили реакцию в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали с удалением метанола, и затем значение pH доводили до 1-2 с помощью разбавленной соляной кислоты. Затем реакционный раствор подвергали экстракции водой и этилацетатом, и органическую фазу сушили и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (210 мг).

3.3. Получение соединения 6-бром-1-метил-1Н-индол-3-карбоновой кислоты 3-фтор-5-метоксибензоамида (T203-4).

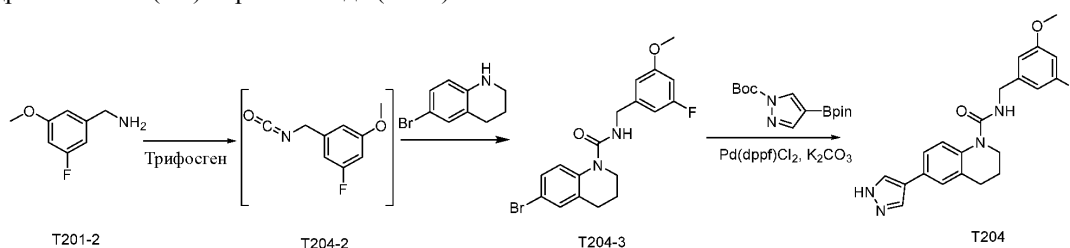
Соединение T203-3 (210 мг), соединение T201-2 (146 мг) и ДИЭА (0,4 мл) растворяли в ДМФА (15 мл), после чего порциями добавляли HATU (328 мг). После того как добавление было завершено, полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали разбавленной соляной кислотой, раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (310 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 393,0$.

3.4. Получение соединения 1-метил-6-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-3-карбоновой кислоты-3-фтор-5-метоксибензоамида (T203).

К диоксану (20 мл) и воде (4 мл) добавляли соединение T203-4 (220 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (142 мг), Pd(dppf)Cl₂ (36 мг) и карбонат калия (234 мг), и полученную смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали целевой продукт (8 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 12,84 (s, 1H), 8,43 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,73-6,67 (m, 2H), 4,43 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,75 (s, 3H). ЖХМС: $[M+H]^+ = 379,1$.

Пример 4. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксамид (T204)



4.1. Получение соединения 6-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксамид (T204-3).

Соединение T201-2 (200 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл) при перемешивании на ледяной бане и добавляли триэтиламин (260 мг) и трифосген (126 мг). После перемешивания указанной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли соединение 6-бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (CAS: 22190-35-8, 270 мг), и затем полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли воду и дихлорметан для экстракции. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали продукт (80 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 393,2$.

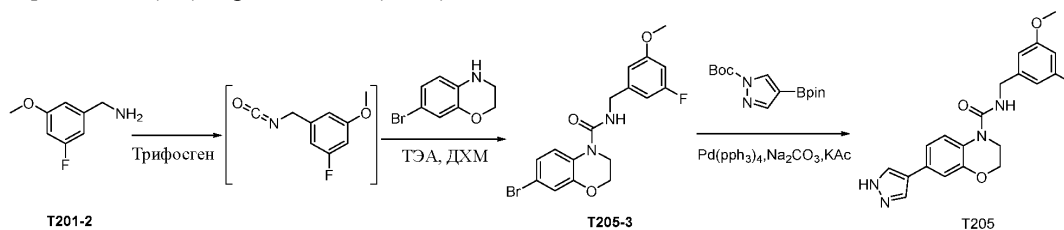
Пример 4.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-карбоксамид (T204).

Соединение T204-3 (130 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (146 мг), карбонат калия (91,5 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (24 мг) диспергировали в диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи с обратным холодильником в атмосфере азота.

После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали целевой продукт (13,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,16 (br, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,40-7,34 (m, 4H), 6,71-6,69 (m, 3H), 4,26 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,63-3,62 (m, 2H), 2,72-2,71 (m, 2H), 1,86-1,85 (m, 2H); ЖХМС: $[M+H]^+ = 381,1$.

Пример 5. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксамид (T205)



5.1. Получение соединения 7-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-формамида (T205-3).

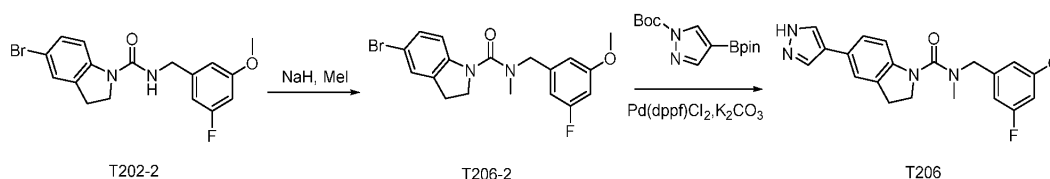
К раствору соединения T201-2 (400 мг) и триэтиламина (521 мг) в дихлорметане (15 мл) по каплям добавляли трифосген (254,6 мг) при 0°C в атмосфере азота. После того как добавление было завершено, смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч, после чего добавляли соединение 7-бром-3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]оксазин (CAS: 105679-22-9, 400 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт (160 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 395,0$.

5.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-4(3H)-карбоксамид (T205).

Соединение T205-3 (160 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (143 мг), карбонат натрия (86 мг), ацетат калия (79,5 мг) и Pd(PPh₃)₄ (46,9 мг) растворяли в диоксане/Н₂O (10 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90°C в атмосфере азота, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали целевой продукт (31 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,85 (s, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 2H), 6,72-6,66 (m, 3H), 4,28 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,21-4,19 (m, 2H), 3,77-3,76 (m, 5H). ЖХМС: $[M+H]^+ = 383,1$.

Пример 6. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-N-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T206)

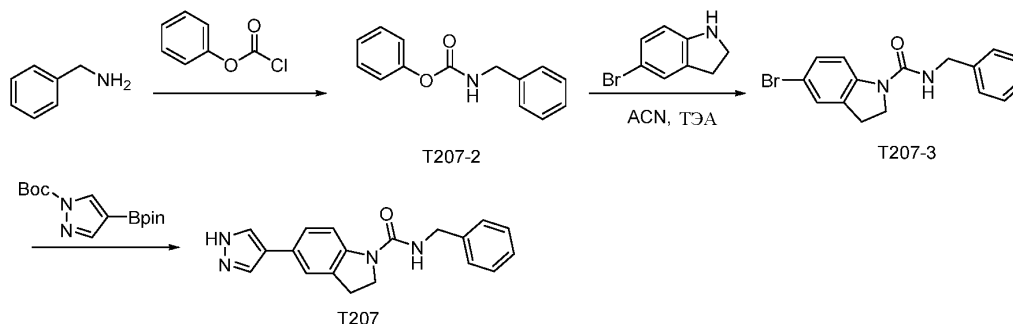


6.1. Получение соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-N-метилиндололин-1-карбоксамида (T206-2) К раствору соединения T202-2 (150 мг) в ДМФА на ледяной бане добавляли гидрид натрия (60%, 24 мг). После того как добавление было завершено, реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 1 ч. Затем в реакционную систему добавляли йодметан (56 мг), и после завершения добавления полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как детектировали завершение реакции с помощью жидкостной хроматографии, добавляли водный раствор хлорида аммония, чтобы остановить реакцию. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт (155 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 395,1$.

6.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T206).

Соединение T206-2 (160 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (143 мг), карбонат калия (112 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (30 мг) растворяли в диоксане/Н₂О (10 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 110°C в атмосфере азота, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, в результате чего получали целевой продукт (41 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,82 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 3H), 4,43 (s, 2H), 3,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,05 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,80 (s, 3H). ЖХМС: $[M+H]^+ = 381,1$.

Пример 7. Получение соединения N-бензил-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T207)



7.1. Получение соединения фенилбензилкарбамата (T207-2).

Бензиламин (300 мг) и пиридин (663,6 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и по каплям добавляли фенилхлорформиат (658 мг) при 0°C. После того как добавление по каплям было завершено, смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор подвергали экстракции водой и дихлорметаном, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанный продукт (400 мг). ЖХМС: $[M+H]^+ = 228,1$.

7.2. Получение соединения N-бензил-5-броминдолин-1-карбоксамида (T207-3).

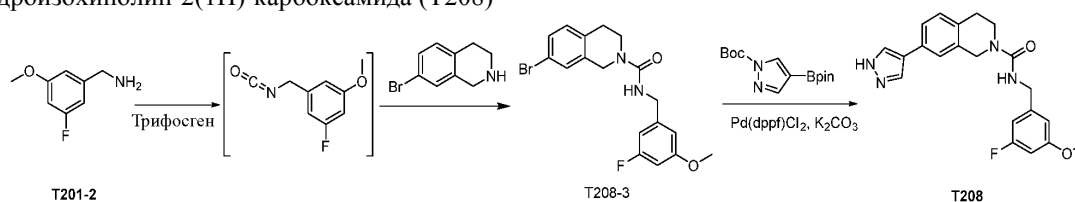
Соединение T207-2 (400 мг), 5-броминдолин (348 мг) и триэтиламин (343,4 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (233 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 7,76 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 6H), 7,24 - 7,21 (m, 2H), 4,32 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,96 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,14 (t, J = 8,8 Гц, 1H); ЖХМС: $[M+H]^+ = 331,0$.

7.3. Получение соединения N-бензил-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T207).

Соединение T207-3 (221 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (235 мг), карбонат натрия (142 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (97 мг) растворяли в диоксане/Н₂О (10 мл/2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота, после чего реакция завершалась. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, в результате чего получали целевой продукт (8,8 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,76 (br, 1H), 7,89 (br, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,30 (m, 5H), 7,24-7,20 (m, 2H), 4,34 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,96 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,15 (t, J = 8,4 Гц, 1H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 319,1$.

Пример 8. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (T208)



8.1. Получение соединения 7-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-формамида (T208-3).

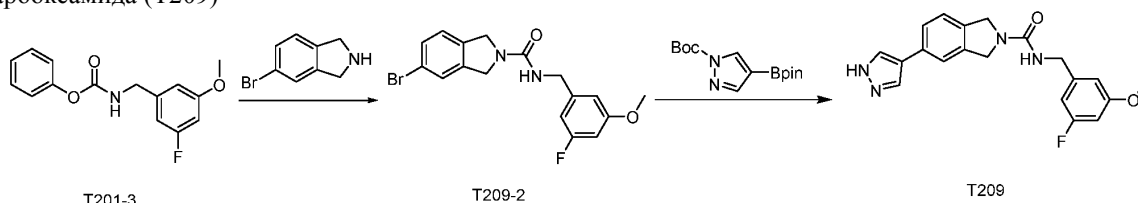
Соединение T201-2 (200 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл) при перемешивании на ледяной бане и добавляли триэтиламин (260 мг) и трифосген (126 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли соединение 7-бром-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (CAS: 17680-55-6, 270 мг), и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции добавляли воду и дихлорметан для экстракции. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393,4$.

8.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-7-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (T208).

Соединение T208-3 (70 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (78 мг), карбонат калия (49 мг) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 мг) диспергировали в диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи с обратным холодильником в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, в результате чего получали целевой продукт (16,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,88 (s, 1H), 8,13 (br, 1H), 7,95 (br, 1H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 2H), 6,67-6,63 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 4,24 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H); ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 380,9$.

Пример 9. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-изоиндолин-2-карбоксамид (T209)



9.1. Получение соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-изоиндолин-2-карбоксамид (T209-2).

Соединение T201-3 (300 мг) растворяли в ацетонитриле (10 мл), и затем добавляли триэтиламин (220 мг) и соединение 5-бромизоиндолин (CAS: 127168-84-7, 170 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C . После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт (100 мг). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 379,3$.

9.2. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-изоиндолин-2-карбоксамид (T209).

Соединение T209-2 (130 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (151,7 мг), карбонат калия (94,9 мг) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг) диспергировали в диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Полученную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии, в результате чего получали целевой продукт (14,8 мг).

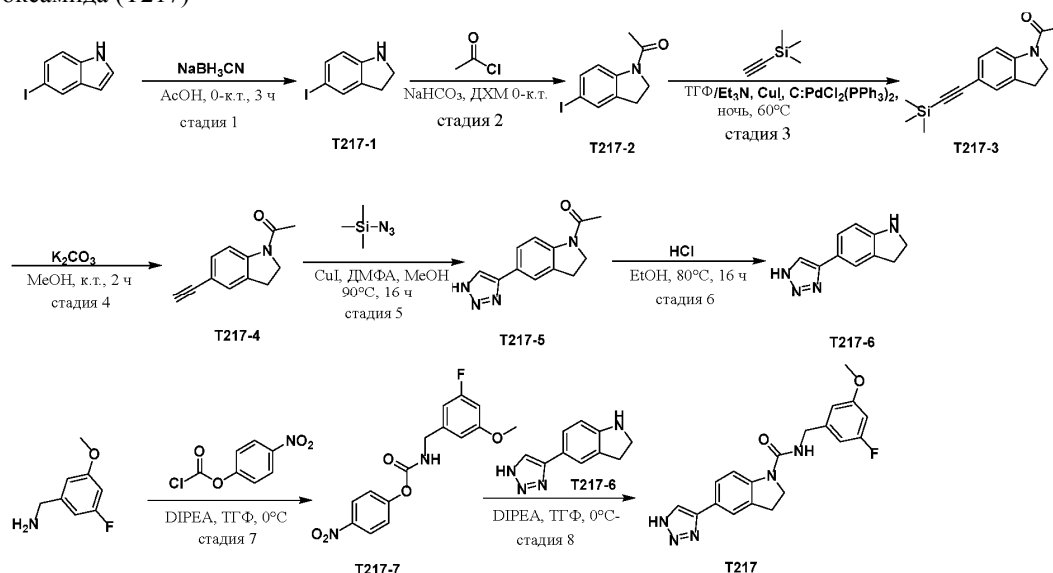
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,92 (s, 1H), 8,11 (br, 2H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,74-6,64 (m, 3H), 4,64-4,62 (m, 4H), 4,27 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H). ЖХМС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 367,1$.

Пример 10.

Были приведены способы получения, описанные в примерах 1-2 и 4-9 выше, для получения следующих соединений.

№ соединения	ЖХ-МС: [M+H] ⁺
T210	365,1
T211	382,1
T212	437,2
T213	411,3
T214	437,4
T215	451,0
T216	465,2

Пример 11. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T217)



1. Получение соединения 5-йодиндолина (T217-1).

5-йод-1H-индол (4,50 г) растворяли в уксусной кислоте (40 мл) и порциями добавляли цианоборгидрид натрия (1,75 г) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и добавляли 50% гидроксид натрия в водном растворе, чтобы довести pH до 10. Полученную смесь подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества белого цвета (4,53 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 245,9.

2. Получение соединения 1-(5-йодиндолин-1-ил)-этан-1-она (T217-2).

Соединение T217-1 (4,53 г) растворяли в дихлорметане (80 мл) и добавляли бикарбонат натрия (7,77 г), после чего добавляли ацетилхлорид (2,90 г) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества белого цвета (5,00 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 287,9.

3. Получение соединения 1-(5-((триметилсилил)-этинил)-индолин-1-ил)-этан-1-она (T217-3).

Соединение T217-2 (5,30 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (60 мл) и триэтиламин (30 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (1,04 г), йодид меди(I) (0,28 г) и триметилсилилацетилен (2,72 г). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1-5:1), в результате чего получа-

ли твердое вещество бледно-желтого цвета (4,18 г, выход 86%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 258,1.

4. Получение соединения 1-(5-этинилиндолин-1-ил)-этан-1-она (T217-4).

Соединение T217-3 (4,18 г) растворяли в метаноле (80 мл) и добавляли карбонат калия (12,36 г). Реакцию полученной смеси проводили при 25°C в течение 2 ч. Реакционный раствор вливали в воду (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл×2) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,80 г, выход 84%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 186,1.

5. Получение соединения 1-(5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-индолин-1-ил)-этан-1-она (T217-5).

Соединение T217-4 (2,80 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (30 мл) и добавляли йодид меди(I) (0,29 г) и триметилсилилазид (2,62 г). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (60 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл) (в воде присутствовало большое количество продукта), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10:1), в результате чего получали твердое вещество бледно-желтого цвета (0,98 г, выход 28%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 228,9.

6. Получение соединения 5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-индолина гидрохлорида (T217-6).

Соединение T217-5 (0,91 г) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли соляную кислоту (бн., 2,50 мл). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества черного цвета (0,96 г), ЖХ-МС $[M+H]^+$: 187,0.

7. Получение соединения 4-нитрофенил-(3-фтор-5-метоксибензил)-карбамата (T217-7).

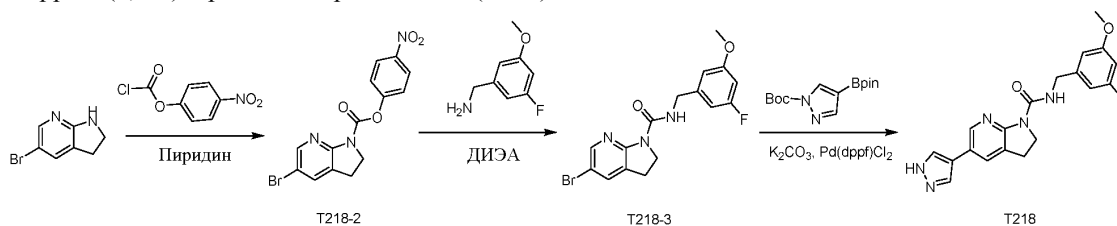
n-Нитрофенилхлорформат (0,54 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям добавляли раствор (3-фтор-5-метоксифенил)метиламина (0,30 г) и N,N-диизопропилэтиламина (1,00 г) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 2 ч. Реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без очистки. МС $[M+H]^+$ = 213,9 (растворитель: метанол).

8. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-1,2,3-триазол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T217).

Соединение T217-6 (0,22 г) и N,N-диизопропилэтиламин (0,52 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли соединение T217-7 (0,42 г) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 2 ч. Добавляли метанол (5 мл), чтобы остановить реакцию, и концентрировали реакционный раствор при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (22,4 мг, выход 6,1%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 367,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,33 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 2H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,00 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,20 (q, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 12. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(2,3-b)пиридин-1-карбоксамид (T218)



1. Получение соединения 4-нитрофенил-5-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло(2,3-b)пиридин-1-карбоновой кислоты (T218-2).

4-Нитрофенилхлорформат (1,22 г) растворяли в ТГФ (8 мл), и затем по каплям добавляли раствор 5-бром-2,3-дигидро-7-азаиндола (CAS: 115170-40-6, 1,00 г) и пиридина (1,19 г) в ТГФ (2 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как детектировали завершение реакции с помощью ЖХМС, реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии. МС: $[M+H]^+$ = 364,0.

2. Получение соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(2,3-b)пиридин-1-карбоксамид (T218-3).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, добавляли диизопропилэтиламин (3,19 г) и (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (1,38 г), и перемешивали смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и

остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт (1,97 г). МС: $[M+H]^+ = 380,0$.

3. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(2,3-b)пиридин-1-карбоксамид (T218).

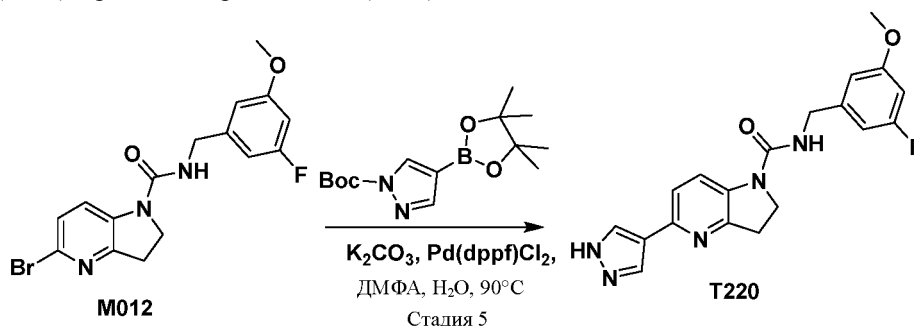
Соединение T218-3 (500 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (779 мг), карбонат калия (729 мг) и Pd(dppf)Cl₂ (96 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) и воде (1 мл), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (30 мл) и добавляли этилацетат для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали целевой продукт (380 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,98 (brs, 1H), 9,35 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,18 (brs, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,78 - 6,68 (m, 3H), 4,47 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,00 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,09 (t, J = 8,4 Гц, 2H); МС: $(M+H)^+ = 368,2$.

Пример 13.

Была сделана ссылка на способ получения согласно примеру 12 выше для получения соединения T219; МС: $(M+H)^+ = 368,2$.

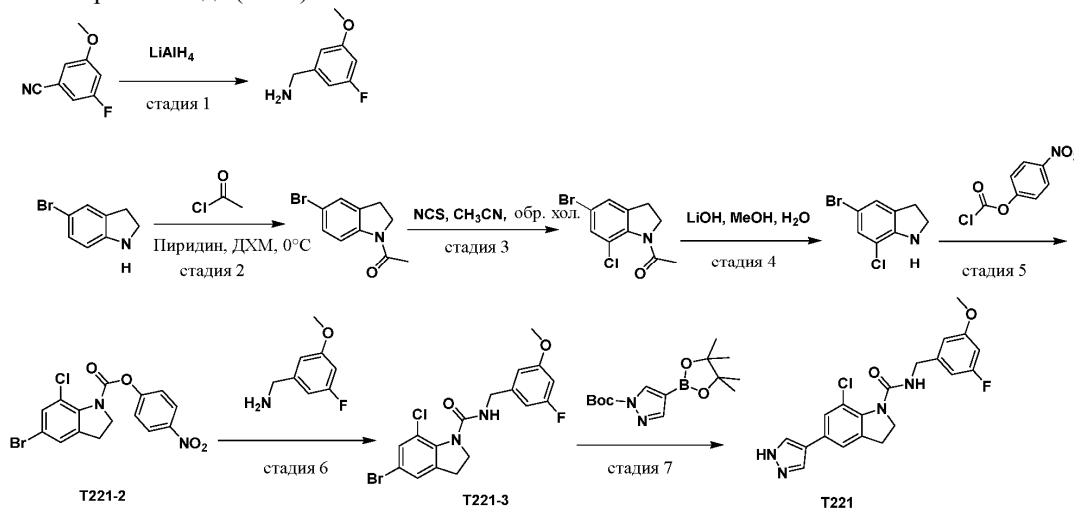
Пример 14. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридин-1-карбоксамид (T220)



Соединение M012 (500 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (779 мг), карбонат калия (729 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (96 мг) растворяли в ДМФА (5 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл) и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 95:5), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (360 мг, выход 73%). МС $(M+H)^+ = 367,8$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (brs, 1H), 8,05 (brs, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 - 6,64 (m, 3H), 4,32 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,25 (t, J = 8,7 Гц, 2H).

Пример 15. Получение соединения 7-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T221)



1. Получение соединения 3-фтор-5-метоксибензиламина

Алюмогидрид лития (10,0 г) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл), и на ледяной бане медленно добавляли раствор 3-фтор-5-метоксибензонитрила (8,0 г) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. После того как добавление по каплям было завершено, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор помещали на ледяную баню и медленно по каплям добавляли насыщенный раствор сульфата натрия до завершения выделения газа. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и органический растворитель удаляли путем ротационного упаривания. Остаток разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (60 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали масло желтого цвета (6,1 г, выход 74%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 156,0.

2. Получение соединения 1-(5-броминдолин-1-ил)-этан-1-она.

5-Броминдолин (4,0 г) и пиридин (2,4 г) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), и на ледяной бане медленно по каплям добавляли ацетилхлорид (1,9 г) при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и подвергали полученную смесь экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (4,0 г, 82%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 239,8.

3. Получение соединения 1-(5-бром-7-хлориндолин-1-ил)-этан-1-она.

Соединение 1-(5-бромдигидроиндол-1-ил)-этан-1-он (3,0 г) и NCS (1,8 г) растворяли в ацетонитриле (50 мл), и полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (1,2 г, выход 35%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 273,8.

4. Получение соединения 5-бром-7-хлориндолина.

Соединение 1-(5-бром-7-хлориндолин-1-ил)-этан-1-он (1,2 г) и моногидрат гидроксида лития (1,84 г) растворяли в метаноле/воде (1/1, 30 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Добавляли воду (30 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали указанный продукт в виде твердого вещества белого цвета (0,9 г, выход 88%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 231,8.

5. Получение соединения п-нитрофенил-5-бром-7-хлориндолин-1-карбоксилата (T221-2).

Соединение 5-бром-7-хлориндолин (800 мг) и пиридин (816 мг) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли п-нитрофенилхлорформиат (832 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, и реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. ЖХ-МС [M+Na]⁺: 418,5.

6. Получение соединения 5-бром-7-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (T221-3).

Непосредственно к реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (1333 мг), и полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1), в результате чего получали маслянистую жидкость бледно-желтого цвета (700 мг, чистота 85%, выход 68%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 412,6.

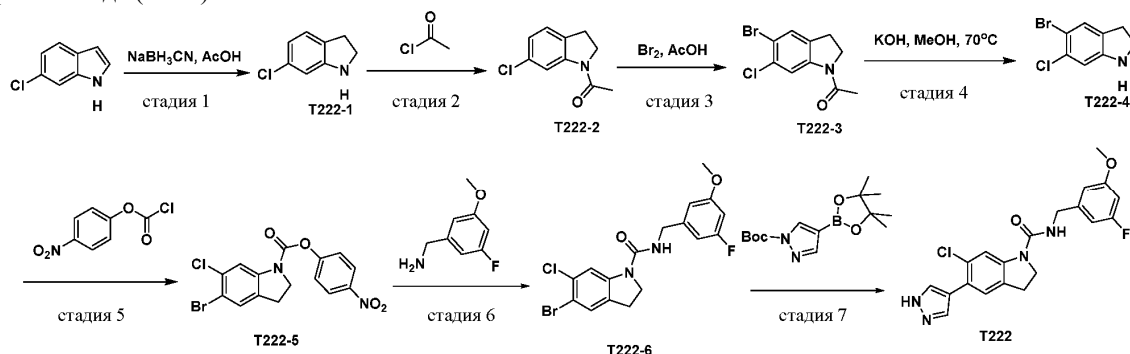
7. Получение соединения 7-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T221).

Соединение T221-3 (500 мг), сложный пинаколовый эфир 1-Вос-пиразол-4-бороновой кислоты (714 мг), карбонат калия (500 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (89 мг) растворяли в безводном диоксане (15 мл) и воде (3 мл) в атмосфере азота и проводили реакцию полученной смеси при 90°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (15 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0-100%) и затем очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (40 мг, выход 8,7%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 400,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,91(brs, 1H), 8,05 (brs, 2H), 7,66 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,44 (s,

1H), 6,78 - 6,67 (m, 3H), 4,30 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,9 Гц, 2H).

Пример 16. Получение 6-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пирозол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T222)



1. Получение соединения 6-хлориндолина (T222-1).

6-Хлориндол (2,0 г) растворяли в уксусной кислоте (20 мл), и на ледяной бане медленно добавляли цианоборгидрид натрия (1,0 г) при 0°C. После того как добавление было завершено, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор помещали на ледяную баню, доводили pH до щелочного значения с помощью раствора NaOH (1н.) и добавляли дихлорметан для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества белого цвета (2,2 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 153,9.

2. Получение соединения 1-(6-хлориндолин-1-ил)-этан-1-она (T222-2).

Соединение T222-1 (2,2 г) и пиридин (1,3 г) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), и на ледяной бане медленно по каплям добавляли ацetylхлорид (1,1 г) при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (60 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (40 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (2,5 г, выход после двух стадий 97%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 239,8.

3. Получение соединения 1-(5-бром-6-хлориндолин-1-ил)-этан-1-она (T222-3).

Соединение T222-2 (2,3 г) растворяли в уксусной кислоте (30 мл), и на ледяной бане медленно по каплям добавляли бром (2,1 г). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 4 ч. Твердое вещество выпадало в осадок во время реакции, и после завершения реакции полученную смесь фильтровали под вакуумом. Остаток на фильтре один раз промывали этилацетатом, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (2,5 г, выход 77%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 273,8.

4. Получение соединения 5-бром-6-хлориндолина (T222-4).

Соединение T222-3 (2,5 г) и KOH (5,1 г) растворяли в смеси метанол/вода (1:1, 30 мл), и полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали указанный продукт в виде твердого вещества белого цвета (1,6 г, выход 75,6%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 231,8.

5. Получение соединения п-нитрофенил-5-бром-6-хлориндолин-1-карбоксилата (T222-5).

Соединение T222-4 (1,6 г) и пиридин (1,6 г) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли п-нитрофенилхлорформат (1,7 г). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2/1), в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества желтого цвета (2 г). ЖХ-МС [M+Na]⁺: 418,5.

6. Получение соединения 5-бром-6-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (T222-6).

Соединение T222-5 (2 г, неочищенный продукт) растворяли в ДМФА (20 мл) и добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)-карбоксамид (3,2 г) и триэтиламин (2,08 г). Полученную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (2 г, выход

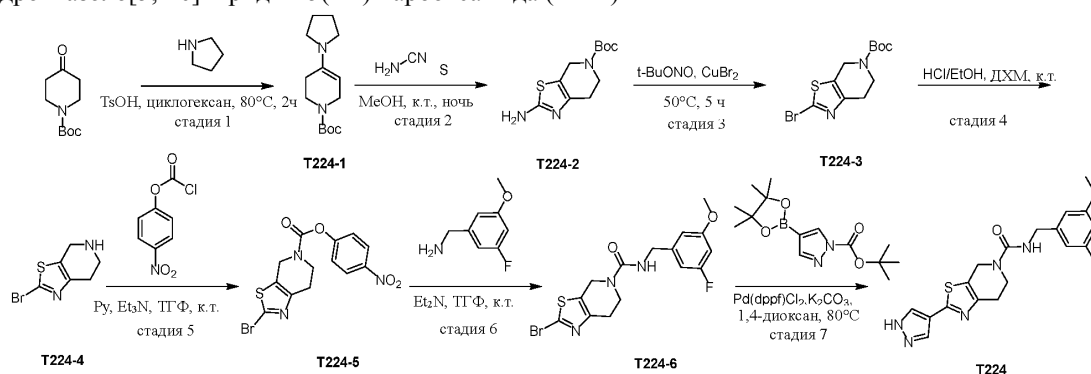
после двух стадий 70,3%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 412,6.

7. Получение соединения 6-хлор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (T222).

Соединение T222-6 (400 мг), сложный пинаколовый эфир 1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-бороновой кислоты (570 мг), карбонат калия (400 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (71 мг) растворяли в безводном диоксане (30 мл) и воде (3 мл) в атмосфере азота и проводили реакцию полученной смеси при 90°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (15 мл×2), и органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 0-100%) и затем очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (102,6 мг, выход 26,3%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 400,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,76 - 6,67 (m, 3H), 4,31 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 17. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-2-(1H-пиразол-4-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)-карбоксамид (T224)



1. Получение соединения трет-бутил-4-(пирролидин-1-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)карбоксилата (T224-1).

трет-Бутил-4-карбонилпиперидин-1-карбоксилат (2,00 г), тетрагидропиррол (0,75 г) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (10 мг) растворяли в циклогексане (20 мл) и проводили реакцию полученной смеси при 80°C в течение 2 ч в реакционном аппарате, снабженном дефлегматором. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества желтого цвета (2,37 г), который сразу применяли на следующей стадии.

2. Получение соединения трет-бутил-2-амино-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)карбоксилата (T224-2).

Соединение T224-1 (2,00 г) и порошок элементарной серы (0,25 г) растворяли в метаноле (15 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор цианамид (0,34 г) в метаноле (5 мл). После того как добавление было завершено, полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и остаток на фильтре промывали этилацетатом (30 мл). Остаток на фильтре собирали и сушили, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,20 г). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 255,8.

3. Получение соединения трет-бутил-2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4H)карбоксилата (T224-3).

Соединение T224-2 (2,00 г), трет-бутилнитрит (1,22 г) и бромид меди(I) (2,13 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (50 мл) и проводили реакцию полученной смеси при 50°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (40 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 4:1), в результате чего получали указанный продукт в виде твердого вещества белого цвета (300 мг, выход 10%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 318,7.

4. Получение соединения 2-бром-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-с]пиридина (T224-4).

Соединение T224-3 (300 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли раствор хлороводорода в этаноле (33%, 1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания и

добавляли дихлорметан (30 мл). Полученную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (250 мг, 91%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 218,7.

5. Получение соединения *p*-нитрофенил-2-бром-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)карбоксилата (T224-5).

Соединение T224-4 (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (4 мл) и добавляли *p*-нитрофенилхлорформиат (215 мг), пиридин (170 мг) и триэтиламин (358 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+$: 383,5.

6. Получение соединения 2-бром-*N*-(3-фтор-5-метоксибензил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксамида (T224-6).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (400 мг) и триэтиламин (303 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (120 мг, 41,88%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 399,6.

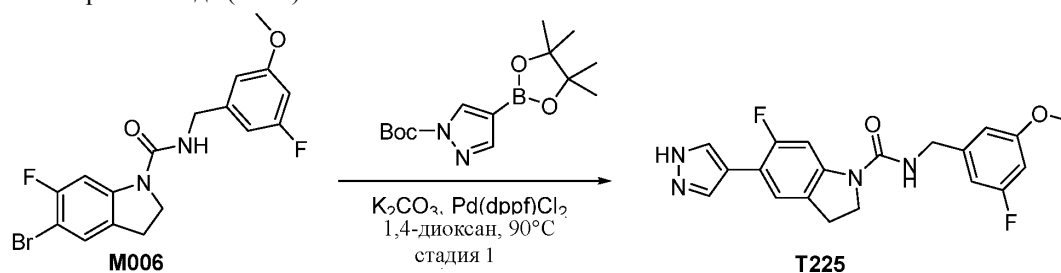
7. Получение соединения *N*-(3-фтор-5-метоксибензил)-2-(1Н-пиразол-4-ил)-6,7-дигидротиазоло[5,4-с]пиридин-5(4Н)-карбоксамида (T224).

Соединение T224-6 (100 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (106 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (35 мг) и карбонат калия (99 мг) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (8 мл) и воды (2 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 5:1), очищали с помощью препаративной хроматографии (хроматографическая колонка: -Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ACN-H₂O (0,05% NH₃);

градиент: 25-40), и затем лиофилизировали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (14,3 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 388,2.

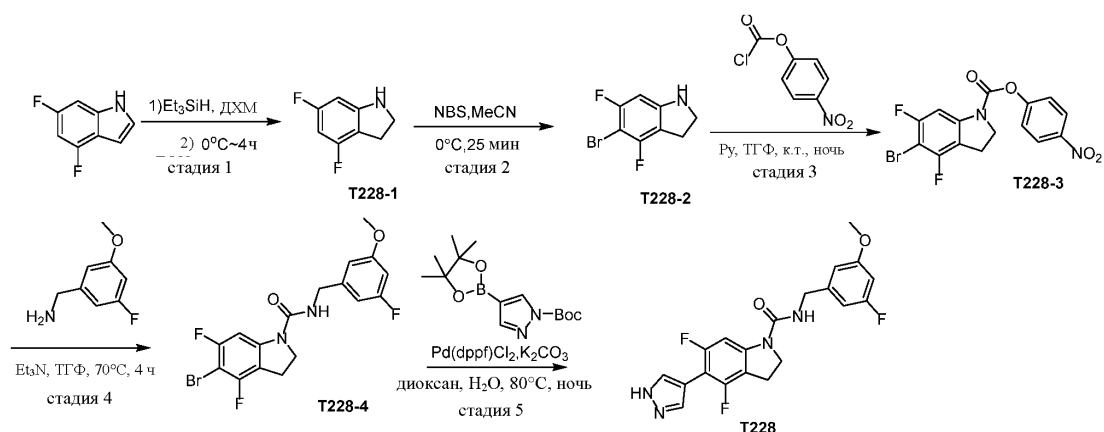
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,26 (brs, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,37 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,24 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 5H), 2,81 - 2,75 (m, 2H).

Пример 18. Получение соединения 6-фтор-*N*-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T225)



Соединение M006 (2,90 г) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (2,58 г), карбонат калия (4,09 г) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (534 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч, и затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (20 мл) и добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкостной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение T225 в виде твердого вещества белого цвета (1,1 г, выход 28,9%). МС $[M+H]^+$ = 385,0. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ 7,91 (s, 2H), 7,63 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,57 - 6,53 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,03 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,21 (t, J = 8,7 Гц, 2H).

Пример 19. Получение соединения 4,6-дифтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксиамида (T228)



1. Получение соединения 4,6-дифториндолина (T228-1).

4,6-Дифтор-1H-индол (1,68 г) растворяли в безводном дихлорметане (36 мл) и добавляли триэтилсилан (3,55 г, 30,56). Полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (18 мл). После завершения добавления по каплям полученную смесь нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия для доведения pH до 10 и добавляли дихлорметан (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (12 г, петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали продукт T228-1 (900 мг, выход 52,6%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 156,0.

2. Получение соединения 5-бром-4,6-дифториндолина (T228-2).

Соединение T228-1 (800 мг) растворяли в безводном ацетонитриле (8 мл), и полученную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор N-бромсукцинимид (551 мг) в безводном ацетонитриле (5 мл). После того как добавление по каплям было завершено, поддерживали температуру смеси равной 0°C, и проводили реакцию в течение 25 мин. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, петролейный эфир:этилацетат = 15:1), в результате чего получали соединение T228-2 (400 мг, выход 29,8%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 233,9.

3. Получение соединения n-нитрофенил-5-бром-4,6-дифториндолин-1-карбоксилата (T228-3).

n-Нитрофенилхлорформиат (388 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) в атмосфере азота и по каплям добавляли раствор соединения T228-2 (300 мг) и пиридина (304 мг) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. ЖХ-МС [M+H]⁺: 398,9.

4. Получение соединения 5-бром-4,6-дифтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксиамида (T228-4).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (398 мг) и триэтиламин (388 мг), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 5:1), в результате чего получали продукт T228-4 (210 мг, 35,5%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 414,8.

5. Получение соединения 4,6-дифтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксиамида (T228).

Соединение T228-4 (210 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (223 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (75 мг) и карбонат калия (211 мг) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 1:1), очищали с помощью препаративной хроматографии (хроматографическая колонка: -Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ACN-

H₂O (0,05% NH₃); градиент: 20-70) и затем лиофилизировали, в результате чего получали очищенный продукт (21,2 мг, выход 7,3%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 403,1.

¹H ЯМР (301 МГц, CDCl₃) δ 8,07 (s, 2H), 7,67 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,67 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6,55 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,91 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,26 (t, J = 8,5 Гц, 1H).

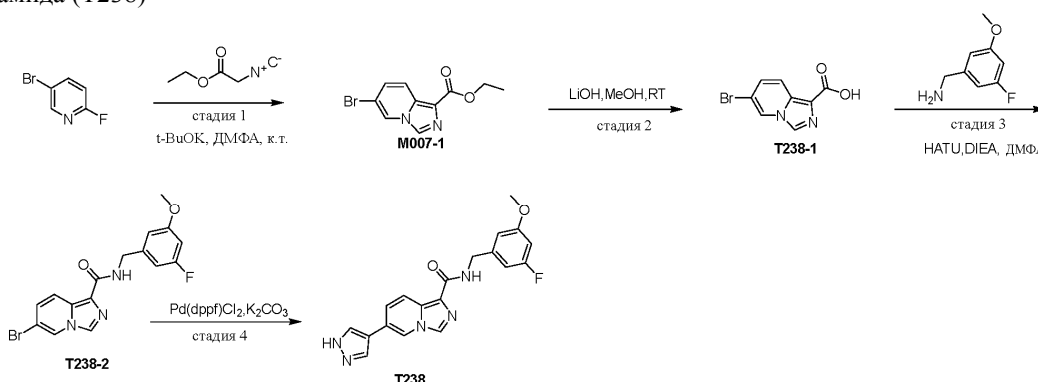
Для примера 20 была сделана ссылка на способ получения согласно примеру 19 выше для получения следующих соединений:

№ соединения	ЖХ-МС: [M+H] ⁺
T223	395,2
T226	355,2
T227	350,2
T229	388,2
T230	388,2
T231	369,1
T240	309,2
T241	323,1
T242	323,2
T243	457,2
T244	390,2
T245	330,3
T246	368,1
T247	359,2
T248	390,2
T249	395,1

Была сделана ссылка на способ получения согласно примеру 3 выше для получения следующих соединений.

№ соединения	ЖХ-МС: [M+H] ⁺
T232	367,1
T233	366,2
T234	366,2
T235	366,2
T236	380,2
T237	365,2
T239	366,2

Пример 21. Получение N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (T238)



1. Получение этил-6-бромимидазо[1,5-а] пиридин-1-карбоксилата (M007-1).

5-Бром-2-фторпиридин (15,0 г) растворяли в ДМФА (150 мл) в атмосфере азота, добавляли этил-2-изоцианоацетат (28,9 г), и затем порциями добавляли трет-бутоксид калия (28,7 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (150 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (150 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали масло желтого цвета (8,0 г, выход 34,9%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 268,9/270,9.

2. Получение 6-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты (T238-1).

Этил-6-бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксилат (M007-1, 7,5 г) растворяли в метаноле/воде/тетрагидрофуране (1/1/3, 75 мл) и добавляли гидроксид лития (5,8 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Доводили pH до 5-6 с помощью разбавленной соляной кислоты (1н.), и большое количество твердого вещества выпадало в осадок. Полученную смесь фильтровали и промывали водой. Остаток на фильтре собирали и сушили, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (6,5 г, выход 96,6%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 240,9/242,9.

3. Получение 6-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоксамид (T238-2).

6-Бромимидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновую кислоту (6,5 г) растворяли в ДМФА (65 мл) в атмосфере азота и добавляли HATU (15,4 г) и ДИЭА (10,4 г). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (6,3 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (100 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (80 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до 30 мл, и большое количество твердого вещества выпадало в осадок. Полученную смесь фильтровали, и остаток на фильтре промывали небольшим количеством этилацетата.

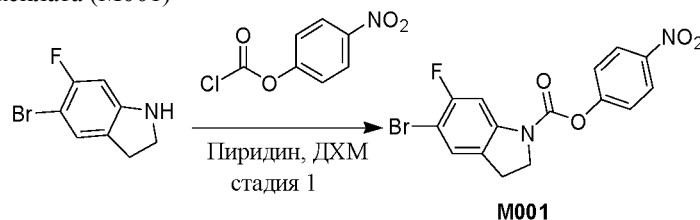
Твердое вещество собирали и сушили, в результате чего получали указанный продукт (4,0 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2/1), в результате чего получали указанный продукт (2,0 г). Продукты объединяли, и получали твердое вещество желтого цвета (6,0 г, выход 58,8%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 378,0/380,0.

4. Получение N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т238).

6-бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (4,0 г) растворяли в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (10 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (4,7 г), Pd(dppf)Cl₂ (774 мг) и карбонат калия (4,4 г). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30/1), в результате чего получали твердое вещество светло-черного цвета (2,5 г, чистота 85%), которое дополнительно отделяли с помощью препаративной хроматографии (хроматографическая колонка: -Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ACN-H₂O (0,1% FA); градиент: 30-50), в результате чего получали твердое вещество грязно-белого цвета (1,5 г, выход 38,7%). МС [M+H]⁺ = 366,1.

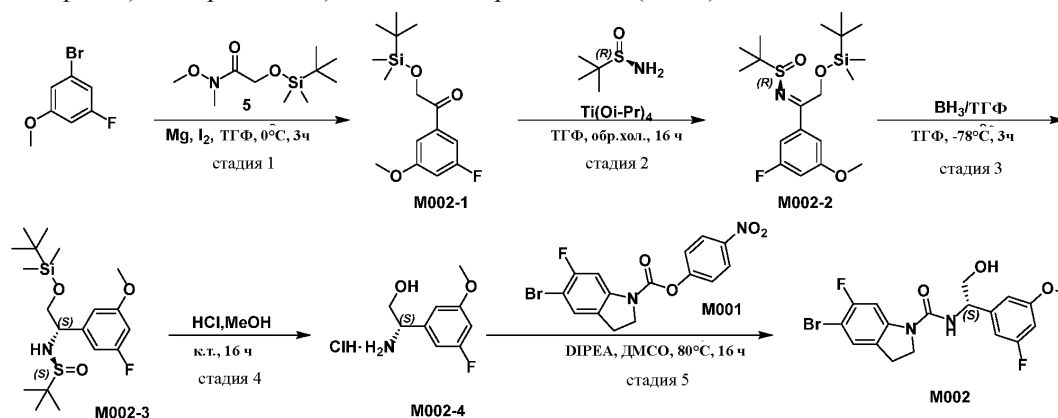
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,07 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (brs, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,98 (brs, 1H), 7,46 (dd, J = 9,4, 1,4 Гц, 1H), 6,78 - 6,64 (m, 3H), 4,43 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H).

Пример 22. Получение промежуточного соединения 1, соединения 4-нитрофенил-5-бром-6-фториндолин-1-карбоксилата (M001)



4-Нитрофенилхлорформат (6,21 г) растворяли в дихлорметане (40 мл) и по каплям добавляли раствор 5-бром-6-фториндолина (6,00 г) и пиридина (8,86 г) в дихлорметане (50 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли дихлорметан (100 мл), и смесь промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/дихлорметан = 3:1), в результате чего получали твердое вещество серого цвета (7,20 г, выход 68%). МС [M+H]⁺ = 380,9/382,9.

Пример 23. Получение промежуточного соединения 2, соединения (S)-5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамида (M002)



(1). Получение соединения 2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-она (M002-1).

К безводному тетрагидрофурану (5 мл) добавляли магниевую стружку (1,05 г) и две гранулы йода, и добавляли по каплям раствор 3-бром-5-фторанизола (7,50 г) в тетрагидрофуране (35 мл) в течение 0,5 ч в атмосфере азота. К раствору 2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-N-метокси-N-метилацетамида (9,39 г) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям добавляли полученный реактив Гриньяра при 0°C, и реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный

водный раствор хлорида аммония (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл×2) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = (от 100:1 до 20:1)), в результате чего получали жидкость бледно-желтого цвета (9,10 г, выход 72%). МС $[M+H]^+ = 299,1$.

(2). Получение соединения (R,Z)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этилен)-2-метилпропан-2-сульфинамида (M002-2).

Соединение M002-1 (9,10 г) и (R)-(+)-трет-бутилсульфинамид (4,43 г) растворяли в диоксане (90 мл) и добавляли тетраизопропилтитанат (21,68 г). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали и выливали в этилацетат (200 мл), и затем добавляли насыщенный солевой раствор (20 мл). Полученную смесь быстро перемешивали и фильтровали, и остаток на фильтре промывали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали жидкость бледно-желтого цвета (7,10 г, выход 58%). МС $[M+H]^+ = 402,1$.

(3). Получение соединения (S)-N-((S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)-окси)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (M002-3).

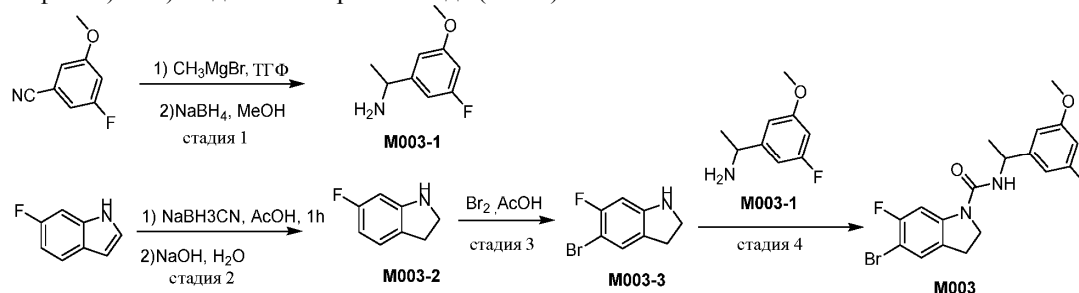
Соединение M002-2 (7,80 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (70 мл) и добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (1 моль/л, 58 мл) при -70°C в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при -78°C в течение 3 ч. Медленно добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл×2) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1-5:1), в результате чего получали жидкость желтого цвета (4,40 г, выход 56%). МС $[M+H]^+ = 404,1$.

(4). Получение соединения (S)-2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-ола гидрохлорида (M002-4) Соединение M002-3 (2,00 г) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в метаноле (4 н., 4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (1,00 г, выход 91%). МС $[M+H]^+ = 186,0$.

(5). Получение соединения (S)-5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (M002).

Соединение M002-4 (1,16 г) и N,N-диизопропилэтиламин (2,71 г) растворяли в диметилсульфоксиде (16 мл) и добавляли соединение M001 (2,00 г). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор вливали в воду (40 мл) и добавляли этилацетат (60 мл×2) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 50:1-10:1), в результате чего получали твердое вещество бледно-желтого цвета (1,70 г, выход 76%). МС $[M+H]^+ = 426,9/428,9$.

Пример 24. Получение промежуточного соединения 3, соединения 5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-индолин-1-карбоксамид (M003)



(1). Получение соединения 1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этиламина (M003-1).

Раствор бромида метилмагния в тетрагидрофуране (20 мл, 2н.) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и медленно по каплям добавляли 3-фтор-5-метоксибензонитрил (2,0 г). После того как добавление было завершено, реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 4 ч, и затем добавляли метанол (20 мл), после чего порциями добавляли борогидрид натрия (1,0 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении, и полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (40 мл), и доводили pH до 1 с помощью разбавленной соляной кислоты. После экстракции водную фазу под-

вергали экстракции дихлорметаном (20 мл×2) и сохраняли водную фазу. pH водной фазы довели до 8-9 с помощью раствора карбоната натрия и подвергали экстракции дихлорметаном (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали масло желтого цвета (800 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 170,1.

(2). Получение соединения 6-фториндолина (M003-2).

6-Фтор-1H-индол (1,0 г) растворяли в ледяной уксусной кислоте (10 мл) и порциями добавляли цианоборгидрид натрия (536 мг). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционный раствор выливали в раствор гидроксида натрия (50 мл, 1н.) и добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость фиолетового цвета (800 мг, выход 78,4%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 138,1.

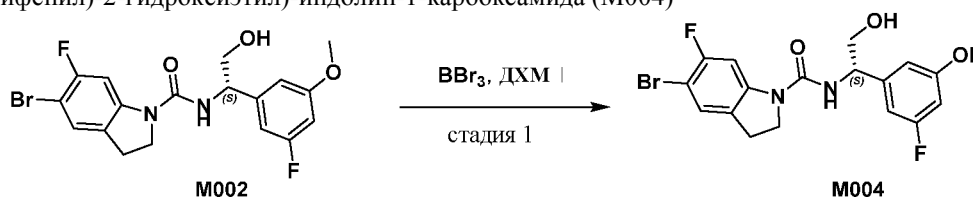
(3). Получение соединения 5-бром-6-фториндолина (M003-3).

Соединение M003-2 (700 мг) растворяли в ледяной уксусной кислоте (10 мл), после чего смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бром (896 мг). После того как добавление по каплям было завершено, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию, довели pH до 8-9 с помощью бикарбоната натрия и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (350 мг, выход 31,9%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 215,9.

(4). Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-индолин-1-карбоксамид (M003).

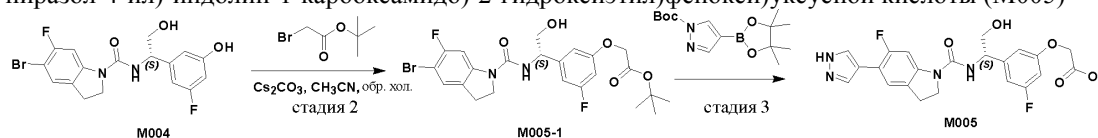
Соединение M003-3 (300 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли 4-нитрофенилхлорат (420 мг) и пиридин (220 мг). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество растворяли в ДМФА (10 мл), после чего добавляли соединение M003-1 (705 мг) и пиридин (220 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 100°C в течение 12 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (300 мг, выход 52,5%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 410,9.

Пример 25. Получение промежуточного соединения 4, соединения (S)-5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (M004)



Соединение M002 (600 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота, и полученную смесь охлаждали до -78°C, после чего медленно добавляли трибромид бора (2н., 3 мл). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После того как детектировали завершение реакции, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение M004 в виде твердого вещества серовато-белого цвета (неочищенный продукт, 720 мг). МС $(M+H)^+$ = 413,1.

Пример 26. Получение промежуточного соединения 5, соединения (S)-2-(3-фтор-5-(1-(6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамидо)-2-гидроксиэтил)фенокси)уксусной кислоты (M005)



(1). Получение соединения (S)-трет-бутил-2-(3-(1-(5-бром-6-фториндолин-1-карбоксамидо)-2-гидроксиэтил)-5-фторфенокси)-ацетата (M005-1).

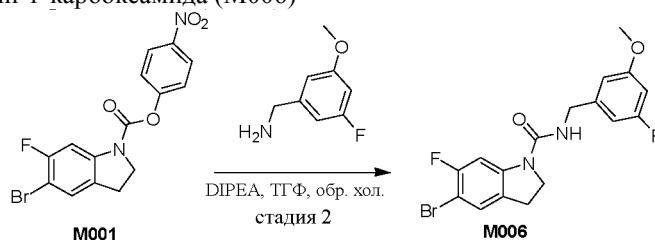
Соединение M004 (450 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли карбонат цезия (532 мг). Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания и добавляли рас-

твор трет-бутилбромацетата (223 мг) в ацетонитриле (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционный раствор фильтровали через целит под вакуумом, и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:2), в результате чего получали соединение M005-1 в виде твердого вещества серовато-белого цвета (350 мг, выход 60,28%). МС (M+H)⁺ = 527,1.

(2). Получение соединения (S)-2-(3-фтор-5-(1-(6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамидо)-2-гидроксиэтил)фенокси)уксусной кислоты (M005).

Соединение M005-1 (300 мг), трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил)карбоксилат (336 мг) и карбонат калия (315 мг) растворяли в диоксана/вода (4:1, 5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (41 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт (примерно 500 мг). МС (M+H)⁺ = 458,7.

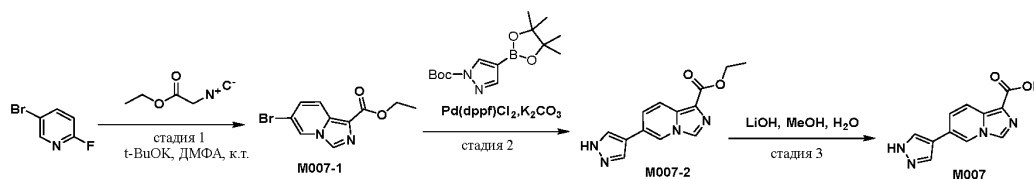
Пример 27. Получение промежуточного соединения 6, соединения 5-бром-6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (M006)



(1). Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (M006).

Соединение M001 (450 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (205 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (426 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение M006 в виде масла желтого цвета (350 мг, выход 80%). МС [M+H]⁺ = 398,1.

Пример 28. Получение промежуточного соединения 7, соединения 6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоновой кислоты (M007)



(1). Получение соединения этил-6-бромимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксилата (M007-1).

5-Бром-2-фторпиридин (10 г) растворяли в ДМФА (100 мл) в атмосфере азота и охлаждали полученную смесь до 0°C, и при этой температуре добавляли этил-2-изоцианоацетат (19,3 г) и медленно порциями добавляли трет-бутоксид калия (19 г). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (200 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (200 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (4 г, выход 26,1%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 269,0.

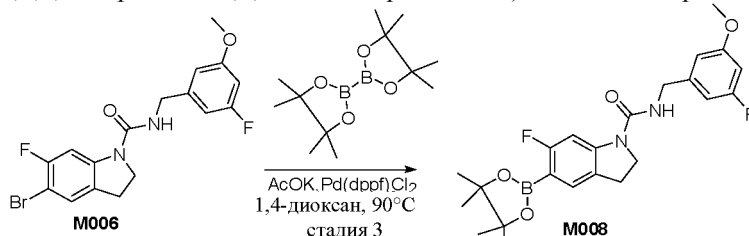
(2). Получение соединения этил-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксилата (M007-2).

Соединение M007-1 (3 г) растворяли в 1,4-диоксана/воде (4/1, 30 мл) в атмосфере азота и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (4,9 г, 16,7 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (812 мг) и карбонат калия (4,6 г). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 4 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 15/1), в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (1,5 г, выход 52,6%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 257,1.

(3). Получение соединения 6-(1Н-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-1-карбоновой кислоты (M007).

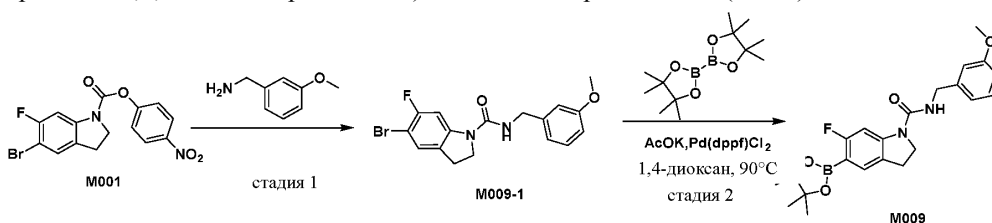
Соединение M007-2 (1,5 г) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода/метанол (3/1/1, 15 мл) в атмосфере азота и добавляли гидроксид лития (1,2 г). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при комнатной температуре, и затем проводили концентрирование при пониженном давлении. Доводили рН до 5-6 с помощью разбавленной соляной кислоты (1н.), и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт (3,0 г). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 229,1.

Пример 29. Получение промежуточного соединения 8, соединения 6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (M008)



Соединение M006 (350 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (280 мг), ацетат калия (173 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (32 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч, и после завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение M008 в виде масла коричневого цвета (400 мг, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+$ = 445,1.

Пример 30. Получение промежуточного соединения 9, соединения 6-фтор-N-(3-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (M009)



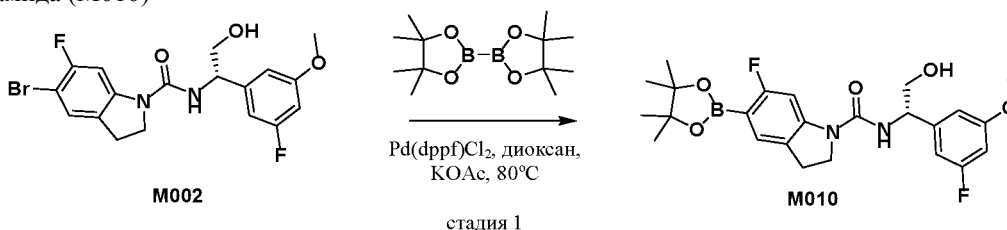
(1). Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (M009-1).

К ТГФ (20 мл) добавляли соединение M001 (1600 мг) и 3-метоксибензиламин (1150 мг), после чего при перемешивании добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2714 мг) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 75°C в течение 15 ч на масляной бане. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (1500 мг, выход 94,2%), МС $(M+H)^+$ = 381,1.

(2). Получение соединения 6-фтор-N-(3-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (M009).

К 1,4-диоксану (20 мл) добавляли соединение M009-1 (1500 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2010 мг), ацетат калия (1940 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (579 мг) в атмосфере азота, и полученную смесь перемешивали на масляной бане при 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 50:1), в результате чего получали масло желтого цвета (800 мг, выход 47,4%), МС $(M+H)^+$ = 427,1.

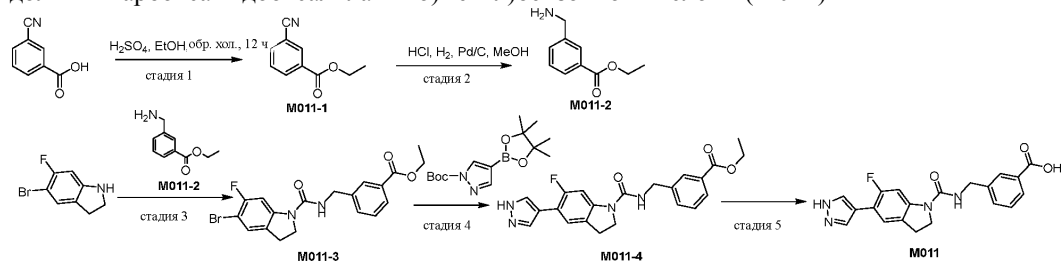
Пример 31. Получение промежуточного соединения 10, соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (M010)



Раствор соединения M002 (200 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (238 мг) и ацетат калия (138 мг) растворяли в диоксане (4 мл) в атмосфере азо-

та и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 6 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное соединение (неочищенный продукт), МС $(M+H)^+ = 475,3$.

Пример 32. Получение промежуточного соединения 11, соединения 3-((6-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)бензойной кислоты (M011)



(1). Получение соединения этил-3-цианобензоата (M011-1).

3-Цианобензойную кислоту (3,0 г) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли концентрированную серную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (2,0 г, выход 57%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 176,0.

(2). Получение соединения этил-3-(аминометил)бензоата (M011-2).

Соединение M011-1 (2,0 г) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли 5% Pd/C (500 мг) и концентрированную соляную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (50 мл), после чего добавляли раствор карбоната натрия (20 мл, 2н.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, промывали водой (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (2,0 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 180,0.

(3). Получение соединения этил-3-((5-бром-6-фториндолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)бензоата (M011-3).

5-Бром-6-фториндолин (1000 мг) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли 4-нитрофенилхлорат (1400 мг) и пиридин (1098 мг). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли соединение M011-2 (1244 мг) и ДИЭА (1791 мг) и проводили реакцию полученной смеси при 70°C в течение 12 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (800 мг, выход 41%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 422,9.

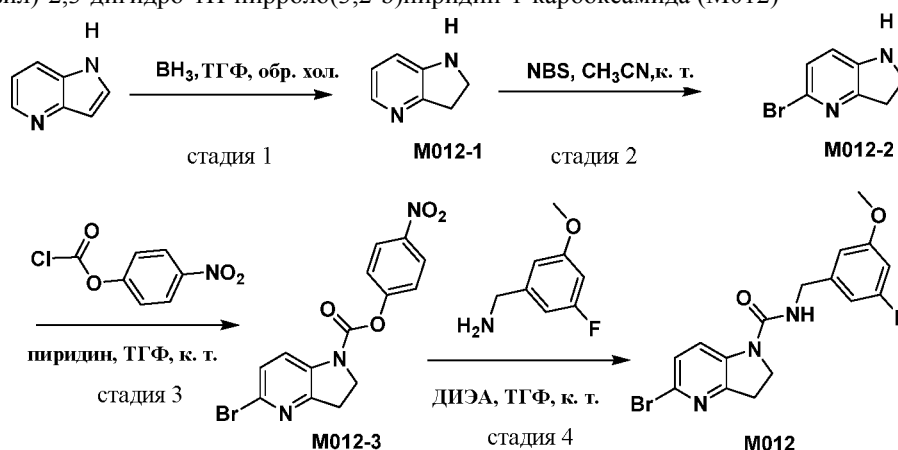
(4). Получение соединения этил-3-((6-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)бензоата (M011-4).

Соединение M011-3 (800 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (840 мг), Pd(dppf)Cl₂ (118 мг) и карбонат калия (788 мг). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при 90°C. Реакционный раствор разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (500 мг, выход 64%), МС $[M/2+H]^+ = 408,8$.

(5). Получение соединения 3-((6-фтор-5-(1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)бензойной кислоты (M011).

Соединение M011-4 (500 мг) растворяли в тетрагидрофуране/метаноле (1/1 = 8 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (2н., 3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Доводили рН до 5-6 с помощью концентрированной соляной кислоты, и реакционный раствор сразу концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали жидкость белого цвета (650 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 481,0.

Пример 33. Получение промежуточного соединения 12, соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксibenзил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридин-1-карбоксамида (M012)



(1). Получение соединения 2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридина (M012-1).

1H-Пирроло-(3,2-b)пиридин (2,00 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (51 мл, 1 М) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и на водяной бане со льдом медленно по каплям добавляли метанол, чтобы остановить реакцию. Затем реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (50 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (1,00 г, выход 49%). МС (M+H)⁺ = 121,1.

(2). Получение соединения 5-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридина (M012-2).

Соединение M012-1 (1,00 г) растворяли в безводном ацетонитриле (30 мл) и медленно добавляли по каплям раствор N-бромсукцинимид (1,63 г) в ацетонитриле (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл) и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 2:1), в результате чего получали твердое вещество серовато-зеленого цвета (0,81 г, выход 48%). МС (M+H)⁺ = 199,1.

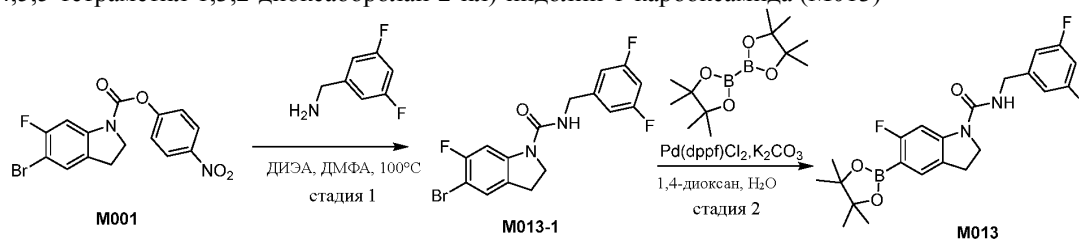
(3). Получение соединения 4-нитрофенил-5-бром-2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридин-1-карбоновой кислоты (M012-3).

4-Нитрофенилхлорформат (607 мг) растворяли в ТГФ (8 мл), и затем добавляли по каплям раствор соединения M012-2 (500 мг) и пиридина (596 мг) в ТГФ (2 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как детектировали завершение реакции с помощью ЖХМС, реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. МС (M+H)⁺ = 364,0.

(4). Получение соединения 5-бром-N-(3-фтор-5-метоксibenзил)-2,3-дигидро-1H-пирроло(3,2-b)пиридин-1-карбоксамида (M012).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1616 мг) и (3-фтор-5-метоксibenзил)метиламин (621 мг), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 3:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (950 мг, выход после двух стадий 98%). МС (M+H)⁺ = 380,0.

Пример 34. Получение промежуточного соединения 13, соединения N-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамида (M013)



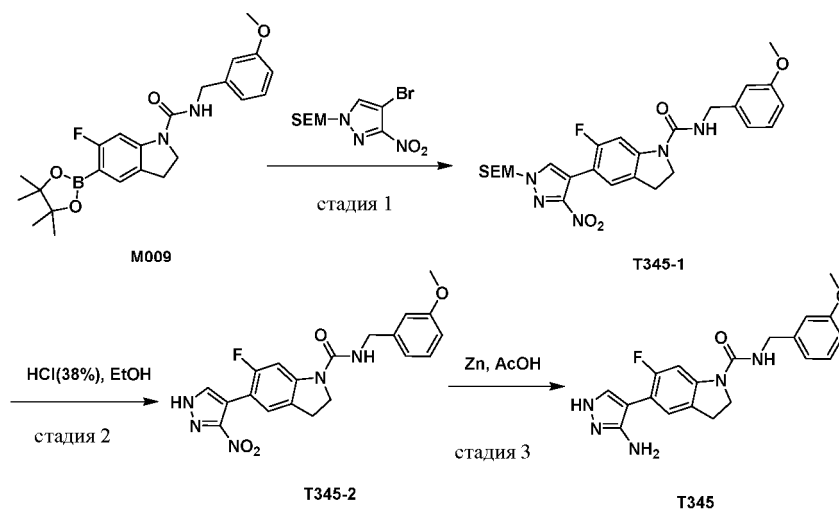
(1). Получение соединения 5-бром-N-(3,5-дифторбензоил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (M013-1).

Соединение M001 (1000 мг) и (3,5-дифторфенил)метиламин (450 мг) растворяли в диметилформамиде (10 мл), и полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли диизопропилэтиламин (1693 мг). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали соединение M013-1 в виде твердого вещества белого цвета (860 мг, выход 80,96%). МС (M+H)⁺ = 382,2.

(2). Получение соединения N-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамида (M013).

Соединение M013-1 (860 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере азота и добавляли 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1698,85 мг), ацетат калия (875,409 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (244,754 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:дихлорметан = 15:1), в результате чего получали соединение M013 в виде масла коричневого цвета (350 мг, выход 34,49%). МС (M+H)⁺ = 433,3.

Пример 35. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (T345)



1. Получение соединения 6-фтор-N-(3-метоксибензил)-5-(3-нитро-1-(((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T345-1).

К 1,4-диоксану/воде (20:1, 10 мл) добавляли соединение M009 (800 мг), 4-бром-3-нитро-1-(((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол) (544 мг), безводный карбонат калия (1040 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (137 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч на масляной бане. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали масло желтого цвета (650 мг, выход 63,9%), МС (M+H)⁺ = 542,1.

2. Получение соединения 6-фтор-N-(3-метоксибензил)-5-(3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (T345-2).

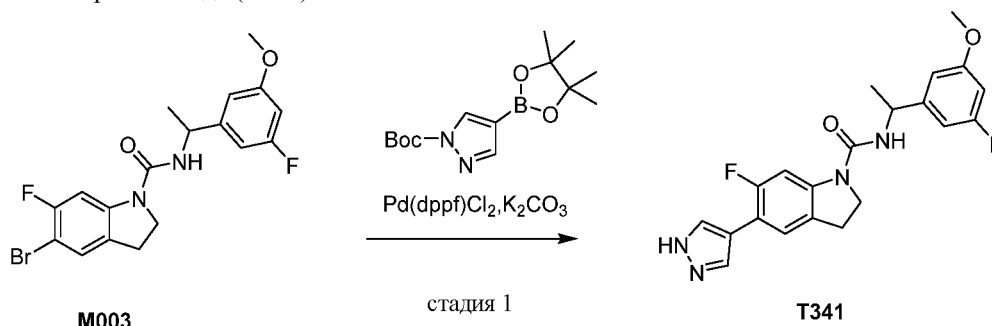
Соединение T345-1 (650 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником на масляной бане в течение 5 ч, и после завершения реакции, определяемого по данным жидкостной масс-спектрометрии, реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. МС (M+H)⁺ = 412,1.

3. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (T345).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, на ледяной бане добавляли активированный порошок цинка (798 мг), и затем добавляли уксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрирова-

ли при пониженном давлении, и затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и добавляли этилацетат (5 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (98 мг, выход после двух стадий 21,4%), МС (М+Н)⁺ = 382,2. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,69 (s, 1H), 7,61 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 11,5, 6,1 Гц, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 7,3, 1,9 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,99 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,12 (t, J = 8,5 Гц, 2H).

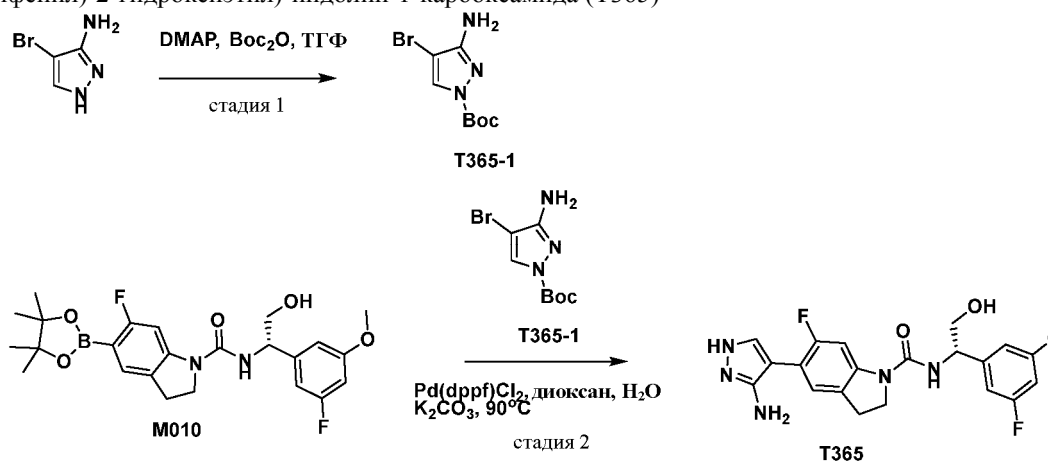
Пример 36. Получение соединения 6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т341)



Соединение M003 (200 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (288 мг), Pd(dppf)Cl₂ (72 мг) и карбонат калия (203 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 12 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (47,8 мг). МС [M/2+H]⁺ = 399,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 (s, 2H), 7,61 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 6,57 (dt, J = 10,7, 2,3 Гц, 1H), 4,99 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,22 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 1,53 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 37. Получение соединения (S)-5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамида (Т365)



1. Получение соединения трет-бутил-3-амино-4-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата (Т365-1).

4-Бром-1H-пиразол-3-амин (2,00 г) и 4-диметиламинопиридин (150 мг) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) и порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,80 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали твердое вещество серовато-белого цвета (2,1 г, выход 65,2%). МС (М+Н)⁺ = 547,1.

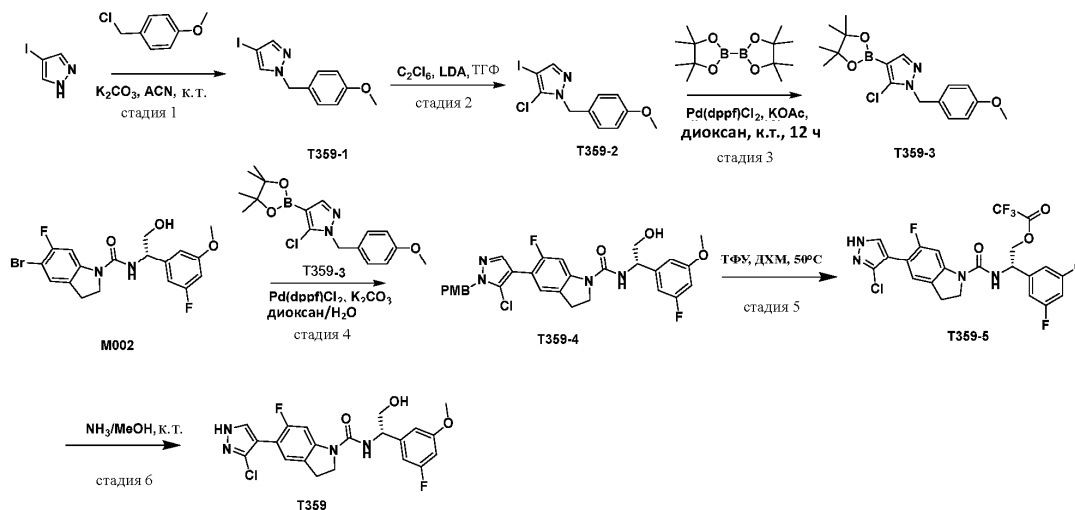
2. Получение соединения (S)-5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамида (Т365).

Соединение M010 (500 мг, неочищенный продукт), полученное на предыдущей стадии, соединение Т365-1 (233 мг) и карбонат калия (122 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде/воде (3:1, 4 мл) в атмосфере азота и добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (32 мг). Реакцию полученной смеси

проводили при 90°C в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали образец (20 мг), который очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (3,4 мг). МС (M+H)⁺ = 430,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 3H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,82 (dd, J = 13,6, 7,5 Гц, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,14 - 4,02 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 3,14 (t, J = 8,9 Гц, 2H).

Пример 38. Получение соединения (S)-5-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т359)



1. Получение соединения 4-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразола (Т359-1)

4-Йод-1H-пиразол (5,00 г) растворяли в ацетонитриле (45 мл) и добавляли карбонат калия (10,60 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре, и затем по каплям добавляли раствор 1-(хлорметил)-4-метоксибензола (4,80 г) в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как детектировали завершение реакции, реакционный раствор фильтровали через целит под вакуумом и применяли этилацетат для промывки. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (5,9 г, выход 72,9%). МС (M+H)⁺ = 315,0.

2. Получение соединения 5-хлор-4-йод-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразола (Т359-2).

Соединение Т359-1 (5,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота, и затем смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли ЛДА (2,4 М, 7,96 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, и затем добавляли раствор гексахлорэтана (4,5 г) в тетрагидрофуране (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. После того как детектировали завершение реакции, добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (5,00 г, выход 90,2%). ¹H ЯМР (301 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,31 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

3. Получение соединения 5-хлор-1-(4-метоксибензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (Т359-3).

Соединение Т359-2 (2000 мг), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (1603 мг) и ацетат калия (1126 мг) растворяли в диоксане (10 мл) в атмосфере азота и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (419 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как детектировали завершение реакции, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и затем сразу применяли на следующей стадии. МС (M+H)⁺ = 475,3.

4. Получение соединения (S)-5-(5-хлор-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)индолин-1-карбоксамид (Т359-4).

Раствор соединения М002 (160 мг), соединение Т359-3 (155 мг) и карбонат калия (153 мг) растворяли в диоксане/воде (3:1, 5 мл) в атмосфере азота и добавляли [1,1'-бис-(дифенил-

фосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч на масляной бане. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 2:1), в результате чего получали масло коричневого цвета (120 мг, выход 56,9%). МС (M+H)⁺ = 569,1.

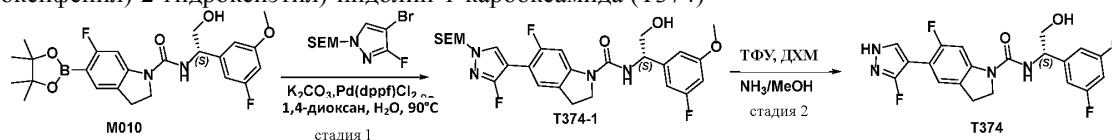
5. Получение соединения (S)-2-(5-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-6-фториндолин-1-карбоксамидо)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этил-2,2,2-трифторацетата (Т359-5).

Соединение Т359-4 (120 мг) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали масло коричневого цвета (100 мг), и полученный неочищенный продукт сразу применяли на следующей стадии, МС (M+H)⁺ = 545,0.

6. Получение соединения (S)-5-(3-хлор-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т359).

Соединение Т359-5 (100 мг, неочищенный продукт) помещали в круглодонную колбу и добавляли раствор аммиака (7 н., 3 мл) в метаноле. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной пластины из силикагеля (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали соединение Т359 в виде твердого вещества белого цвета (30 мг, выход 33,4%). МС (M+H)⁺ = 449,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,22 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,84 - 6,79 (m, 2H), 6,69 (dt, J = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 4,94 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 13,5, 7,4 Гц, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,17 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 39. Получение соединения (S)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т374)



1. Получение соединения (S)-6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т374-1).

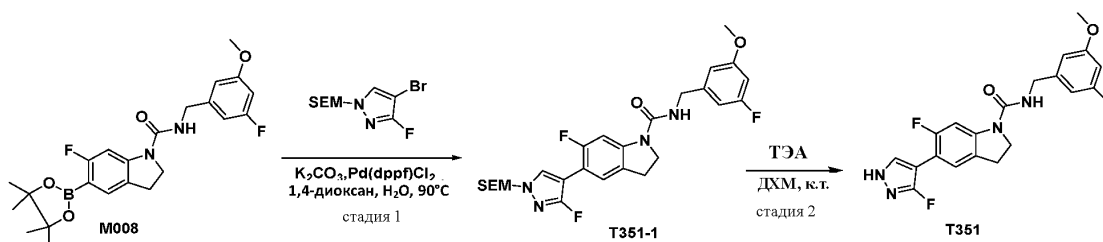
4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (100 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли соединение M010 (200 мг, неочищенный продукт), карбонат калия (94 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т374-1 в виде масла желтого цвета (выход 16,9%). МС [M+H]⁺ = 563,1.

2. Получение соединения (S)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т374).

Соединение Т374-1 (40 мг) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем добавляли раствор аммиака в метаноле (7 н., 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение Т374 в виде твердого вещества белого цвета (5,1 мг, выход 15,7%). МС [M+H]⁺ = 433,0.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 6,61 (dt, J = 10,8, 2,3 Гц, 1H), 5,00 - 4,93 (m, 1H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 3,86 - 3,83 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81 - 3,77 (m, 1H), 3,25 (t, J = 8,7 Гц, 2H).

Пример 40. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т351)



1. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т351-1).

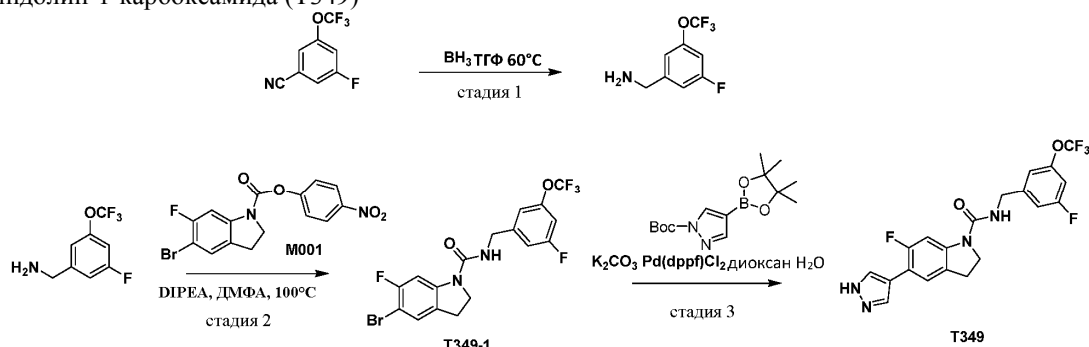
4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (220 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли соединение М008 (397 мг), карбонат калия (206 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (54,5 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и затем добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т351-2 в виде масла желтого цвета (300 мг, выход 75,6%). МС [M+H]⁺ = 533,1.

2. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т351).

Соединение Т351-1 (300 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение Т351 в виде твердого вещества белого цвета (63,4 мг, выход 28,0%). МС [M+H]⁺ = 403,0.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,80 (t, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,58 (dt, J = 10,8, 2,3 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,06 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,23 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 41. Получение соединения 6-фтор-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т349)



1. Получение соединения (3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метиламина.

3-Фтор-5-(трифторметокси)-бензонитрил (500 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл) и добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (25 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После завершения реакции медленно по каплям добавляли метанол (10 мл) на ледяной бане, добавляли разбавленную соляную кислоту (2н., 20 мл), добавляли этилацетат (20 мл×2) для экстракции и сохраняли водную фазу. pH водной фазы доводили до 9 с помощью гидроксида натрия (2н.) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (180 мг, выход 35,2%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 209,9.

2. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-индолин-1-карбоксамида (Т349-1).

Соединение М001 (272 мг) растворяли в безводном ДМФА (5 мл) и добавляли (3-фтор-5-(трифторметокси)фенил)метиламин (180 мг). Полученную смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (160 мг, выход 50,0%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 451,2.

3. Получение соединения 6-фтор-N-(3-фтор-5-(трифторметокси)бензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т349).

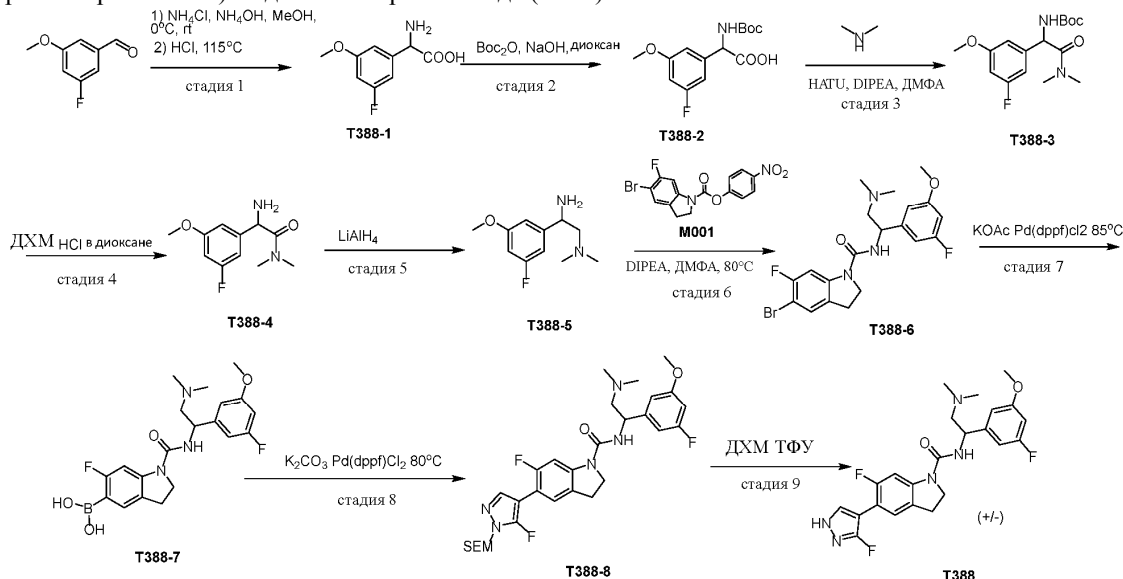
Соединение Т349-1 (160 мг) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (123 мг), карбонат калия (97 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25 мг). Полученную смесь нагревали

до 80°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (15 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (54,2 мг, выход 35,3%). МС [M+H]⁺ = 439,1.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97-7,91 (m, 2H), 7,65 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,00 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,06 (t, J = 8,7, 2H), 3,23 (t, J = 7,0 Гц, 2H).

Пример 42. Получение (+/-) N-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т388)



1. Получение (+/-) 2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусной кислоты (Т388-1).

Хлорид аммония (3,50 г) и цианид натрия (3,50 г) растворяли в водном растворе аммиака (120 мл) при 0°C и медленно по каплям добавляли раствор 3-фтор-5-метоксибензальдегида (10,00 г) в абсолютном метаноле (60 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (100 мл), концентрировали путем ротационного упаривания с удалением метанола и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт растворяли в соляной кислоте (6н., 100 мл), и смесь нагревали до 115°C и проводили реакцию в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали масло коричневого цвета (15,00 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 199,9.

2. Получение (+/-) 2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусной кислоты (Т388-2).

(+/-) 2-Амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусную кислоту (неочищенный продукт, 15,00 г) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (2н.) при 0°C для доведения pH до 14, после чего добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (18,09 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор гидросульфата калия для доведения pH до 4 и добавляли дихлорметан (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (15,00 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+Na] = 322,2.

3. Получение (+/-) трет-бутил-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-оксоэтил)-карбамата (Т388-3).

(+/-) 2-((трет-Бутоксикарбонил)-амино)-2-(3-фтор-5-метоксифенил)уксусную кислоту (15,00 г, неочищенный продукт) растворяли в безводном ДМФА (150 мл) и добавляли диметиламин (2 М, растворенный в ТГФ, 30,10 мл), НАТУ (22,87 г) и N,N-диизопропилэтиламин (28,88 г) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли воду (300 мл) и добавляли этилацетат (200 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (300 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный

продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (3,10 г, выход после трех стадий 14,6%). ЖХ-МС $[M+Na]^+$: 349,2.

4. Получение (+/-) 2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-N,N-диметилацетамида (Т388-4).

Соединение Т388-3 (3,10 г) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (15 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции дихлорметаном (30 мл×2). рН водной фазы доводили до 10 с помощью водного раствора гидроксида натрия (2н.) и подвергали экстракции дихлорметаном (30 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (2,50 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 226,9.

5. Получение (+/-) 1-(3-фтор-5-метоксифенил)-N₂,N₂-диметилаэтан-1,2-диамина (Т388-5).

В безводный тетрагидрофуран (30 мл) добавляли алюмогидрид лития (992 мг) в атмосфере азота и добавляли соединение Т388-4 (2,50 г) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при 40°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли декагидрат сульфата натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (1,50 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 212,8.

6. Получение (+/-) 5-бром-N-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т388-6).

Соединение Т388-5 (1,50 г) и M001 (3,22 г) растворяли в безводном ДМФА (30 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,65 г). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (60 мл) и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 25/1), в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (900 мг, выход после трех стадий 21%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 453,2.

7. Получение (+/-) (1-((2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)карбамоил)-6-фториндолин-5-ил)-бороновой кислоты (Т388-7).

Соединение Т388-6 (900 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли бис-(пинаколато)дибор (754 мг), ацетат калия (388 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (145 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 85°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (30 мг, выход 4%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 419,7.

8 (+/-) N-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фтор-5-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокс)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-формамид (Т388-8)

Соединение Т388-7 (30 мг) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) и добавляли N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (25 мг), карбонат калия (20 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20/1), в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (22 мг, выход 52%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 589,8.

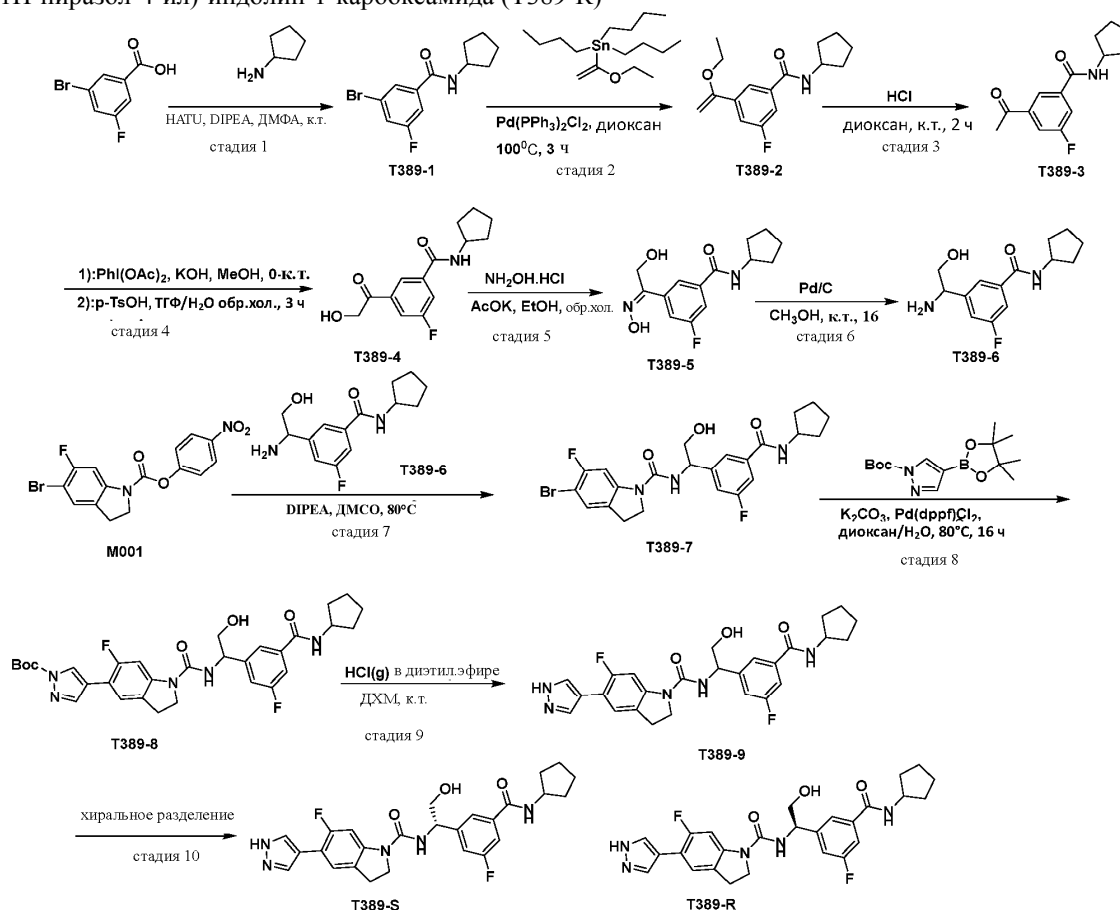
9. Получение (+/-) N-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т388).

Соединение Т388-8 (22 мг) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) и добавляли дихлорметан (5 мл×2) для экстракции. рН водной фазы доводили до 10 с помощью водного раствора гидроксида натрия (2н.) и подвергали экстракции дихлорметаном (5 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали препаративной хроматогра-

фии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (2,1 мг, выход 12%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 454,9$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 12,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,29 - 4,00 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,25-3,15 (m, 2H), 2,72 (s, 6H).

Пример 43. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксиамида (T389-S).

Получение соединения (R)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксиамида (T389-R)



1. Получение соединения 3-бром-N-циклопентил-5-фторбензамида (T389-1).

3-Бром-5-фторбензойную кислоту (10,00 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (100 мл) в атмосфере азота и добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (26,22 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляли циклопентиламин (4,70 г) и N,N-диизопропилэтиламин (17,80 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (400 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл×2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:дихлорметан = 10:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (8,30 г, выход 64%). МС $[M+H]^+ = 285,8/287,8$.

2. Получение соединения N-циклопентил-3-(1-этоксивинил)-5-фторбензамида (T389-2).

Соединение T389-1 (3,00 г) и трибутил-(1-этоксивинил)-станнан (4,55 г) растворяли в диоксане (36 мл) и добавляли дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,59 г). Реакцию полученной смеси проводили при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20: 1-5:1), в результате чего получали твердое вещество бледно-желтого цвета (2,00 г, выход 69,0%). МС $[M+H]^+ = 277,9$.

3. Получение соединения 3-ацетил-N-циклопентил-5-фторбензамида (T389-3).

Соединение T389-2 (1,80 г) растворяли в диоксане (20 мл) и добавляли разбавленную соляную кислоту (19,50 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор выливали в этилацетат (60 мл), последовательно промывали водой (30 мл×2), насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 5:1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (1,50 г, выход 93,0%). МС $[M+H]^+$ = 249,9.

4. Получение соединения N-циклопентил-3-фтор-5-(2-гидроксиацетил)бензамида (Т389-4).

Соединение Т389-3 (1,50 г) растворяли в метаноле (20 мл) и последовательно добавляли гидроксид калия (1,35 г) и йодбензолдиуксусную кислоту (2,90 г) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (40 мл), концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении с удалением метанола и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Указанный выше неочищенный продукт растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и воде (5 мл), и добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (1,24 г). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, последовательно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1-5:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (1,10 г, выход 69,2%). МС $[M+H]^+$ = 265,9.

5. Получение соединения (Е)-N-циклопентил-3-фтор-5-(2-гидрокси-1-(гидроксиимино)этил)бензамида (Т389-5).

Соединение Т389-4 (1,10 г) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли ацетат калия (0,48 г) и гидрохлорид гидросиламина (0,34 г). Полученную смесь нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали твердое вещество серовато-белого цвета (1,90 г), которое сразу применяли на следующей стадии. МС $[M+H]^+$ = 280,9.

6. Получение соединения 3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-N-циклопентил-5-фторбензамида (Т389-6).

Соединение Т389-5 (1,90 г, неочищенный продукт) растворяли в метаноле (40 мл), добавляли влажный Pd/C (10%, 0,50 г) и вводили водород. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл). Полученную смесь перемешивали и фильтровали, и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:(этанол:водный раствор аммиака = 8:1) = 6:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (0,90 г, выход после двух стадий 82,5%). МС $[M+H]^+$ = 267,0.

7. Получение соединения 5-бром-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т389-7).

Соединение М001 (0,96 г) и соединение Т389-6 (0,67 г) растворяли в диметилсульфоксиде (15 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,30 г). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и добавляли этилацетат (30 мл×2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:(этанол:водный раствор аммиака = 8:1) = 10:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (0,90 г, выход после двух стадий 70,3%). МС $[M+H]^+$ = 507,6/509,6.

8. Получение соединения трет-бутил-4-(1-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)карбамоил)-6-фториндолин-5-ил)-1Н-пирозол-1-карбоксилата (Т389-8).

Соединение Т389-7 (400 мг) и трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирозол-1-карбоксилат (350 мг) растворяли в диоксане (8 мл) и добавляли раствор карбоната калия (273 мг) в воде (1 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (58 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали, и органическую фазу концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:дихлорметан = 1:10), в результате чего получали твердое вещество бледно-желтого цвета (200 мг, выход 42,5%). МС $[M+H]^+$ = 595,8.

9. Получение соединения N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1Н-пирозол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т389).

Соединение Т389-8 (200 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли раствор хлороводорода в эфире (4 н., 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии (ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота-вода/0,1% трифторуксусная кислота), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (50 мг, выход 39,7%). МС $[M+H]^+$ = 495,8.

10. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т389-S).

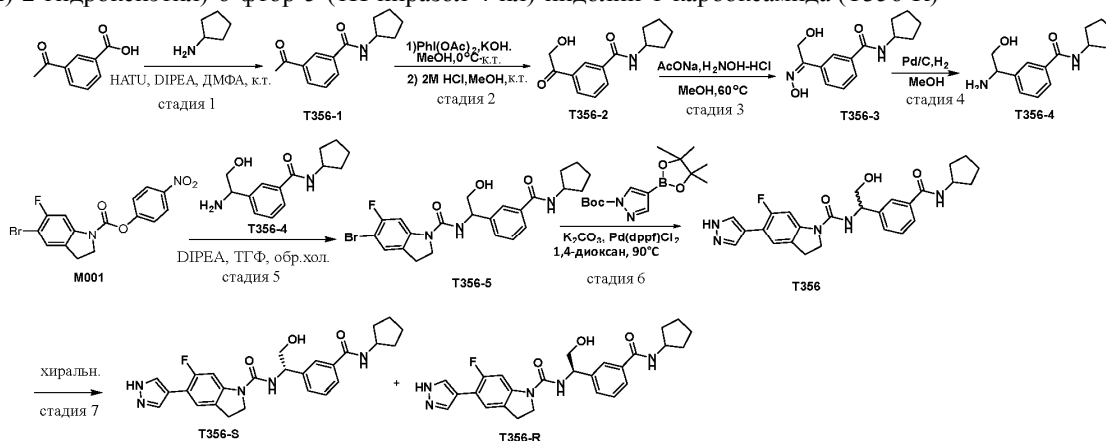
Получение соединения (R)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т389-R).

Соединение Т389-9 (50 мг) растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл) и метаноле (2 мл), и полученную смесь разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии методом сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (подвижная фаза: диоксид углерода-метанол (водный раствор аммиака)) и лиофилизировали, в результате чего получали Т389-S в виде твердого вещества белого цвета (18,1 мг). Лиофилизированный Т389-R растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли раствор карбоната натрия (2 мл). Большое количество твердого вещества выпадало в осадок, и смесь фильтровали. Остаток на фильтре лиофилизировали, в результате чего получали Т389-R (9,9 мг). МС $[M+H]^+$ = 496,0.

Т389-S: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (dt, J = 9,9, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,98 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,91 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,22 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,73-3,62 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,67 - 1,64 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 4H).

Т389-R: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,85 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,40 (dt, J = 9,8, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,99 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,91 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 4,23 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,16 - 4,03 (m, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 4H).

Пример 44. Получение соединений (S)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т356-S) и (R)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т356-R)



1. Получение соединения 3-ацетил-N-циклопентилбензамида (Т356-1).

3-Ацетилбензойную кислоту (5,00 г) растворяли в безводном ДМФА (50 мл) в атмосфере азота и добавляли гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия (17,40 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего последовательно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (11,80 г) и циклопентиламин (3,90 г). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (200 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (60 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (80 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (6,00 г, выход 85,7%). МС $[M+H]^+$ = 232,1.

2. Получение соединения N-циклопентил-3-(2-гидроксиацетил)бензамида (Т356-2).

Соединение Т356-1 (6,00 г) растворяли в абсолютном метаноле (60 мл) и добавляли йодбензолдиуксусную кислоту (9,18 г) и гидроксид калия (7,99 г) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт растворяли в абсолютном метаноле (30 мл) и разбавленной соляной кислоте (2 М, 30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета

(4,90 г, выход 76,6%). МС $[M+H]^+ = 248,0$.

3. Получение соединения (Е)-N-циклопентил-3-(2-гидрокси-1-(гидроксиимино)этил)бензамида (Т356-3).

Соединение Т356-2 (4,90 г) растворяли в абсолютном метаноле (50 мл) и добавляли ацетат натрия (3,23 г) и гидрохлорид гидроксилamina (2,20 г) в атмосфере азота. Проводили реакцию полученной смеси при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т356-3 в виде безводного масла (5,0 г, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+ = 263,0$.

4. Получение соединения 3-(1-амино-2-гидроксиэтил)-N-циклопентилбензамида (Т356-4).

Соединение Т356-3 (5,0 г, неочищенный продукт) растворяли в абсолютном метаноле (50 мл), добавляли Pd/C (1,0 г) и вводили водород. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл). Полученную смесь перемешивали и фильтровали, и фильтрат концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:(этанол:водный раствор аммиака = 8:1) = 6:1), в результате чего получали соединение Т356-4 (3,20 г, выход после двух стадий 65,2%). МС $[M+H]^+ = 263,0$.

5. Получение соединения 5-бром-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т356-5).

Соединение М001 (460 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли соединение Т356-4 (334 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (434 мг). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (20 мл) и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение Т356-5 в виде масла желтого цвета (350 мг, выход 50,9%). МС $[M+H]^+ = 490,1/492,1$.

6. Получение соединения N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т356).

Соединение Т356-5 (350 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (253 мг), карбонат калия (197 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (52 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 80:1), в результате чего получали соединение Т356 в виде твердого вещества желтого цвета (110 мг, выход после двух стадий 32,3%). МС $[M+H]^+ = 478,1$.

7. Получение соединений (S)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т356-S) и (R)-N-(1-(3-(циклопентилкарбамоил)фенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т356-R).

Соединение Т356 (110 мг) подвергали хиральному разделению (хиральная колонка: SP-120-10-C18-BЮ-C18; скорость потока: 12,5 г/мин; подвижная фаза В: CO₂; подвижная фаза А: MeOH; время удерживания А1: 5,38 мин, А2: 9,30 мин). Продукты собирали отдельно, концентрировали путем ротационного упаривания и лиофилизировали, в результате чего получали Т356-S (32,0 мг) и Т356-R (38,4 мг).

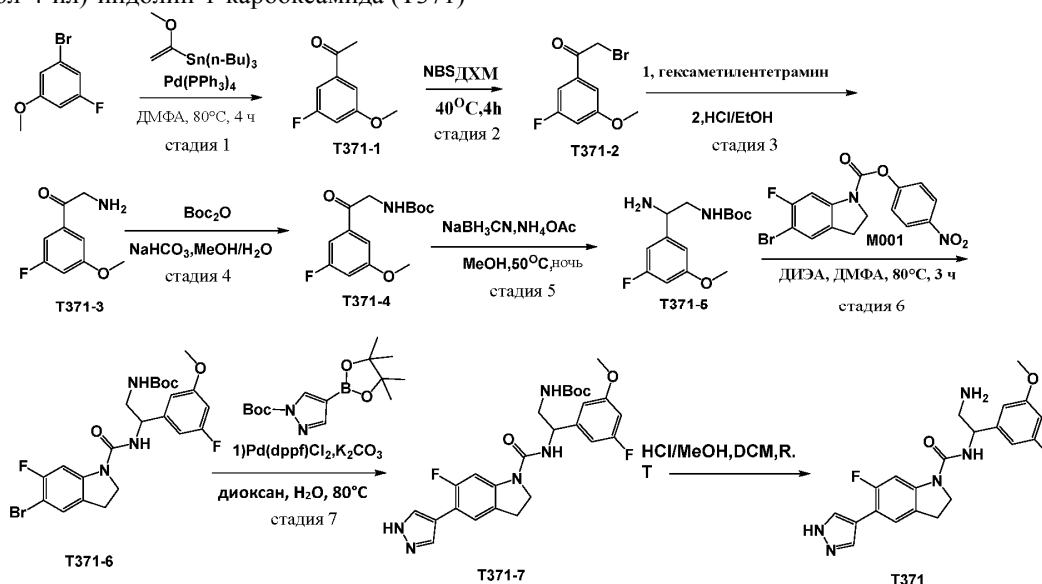
Т356-S: ЖХ-МС $[M+H]^+ = 478,1$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,70 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 14,2, 7,8 Гц, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 1,93 - 1,86 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,55 - 1,51 (m, 4H).

Т356-R: ЖХ-МС $[M+H]^+ = 478,1$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 14,2, 7,9 Гц, 2H), 7,39 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,3 Гц, 2H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 4H).

Пример 45. Получение соединения N-(2-амино-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т371)



1. Получение соединения 1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-она (Т371-1).

1-Бром-3-фтор-5-метоксибензол (5 г) растворяли в безводном 1,4-диоксане (50 мл) и добавляли трибутил(1-метоксивинил)станнан (10,57 г) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2,82 г). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, петролейный эфир:этилацетат = 50:1), в результате чего получали продукт Т371-1 (1,41 г, выход 34,41%).

^1H ЯМР (301 МГц, ДМСО) δ 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,10 (dt, $J = 10,7, 2,3$ Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

2. Получение соединения 2-бром-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-она (Т371-2).

Соединение Т371-1 (1,4 г) растворяли в безводном дихлорметане (30 мл) и добавляли N-бромсукцинимид (1,48 г) и *n*-толуолсульфовую кислоту (72 мг). Полученную смесь нагревали при 40°C в течение 4 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, дихлорметан:этилацетат = 10:1), в результате чего получали Т371-2 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,21 г, выход 58,42%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246,9.

3. Получение соединения 2-амино-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-она (Т371-3).

Соединение Т371-2 (1,2 г) и уротропин (749 мг) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор фильтровали, и остаток на фильтре сушили под вакуумом, после чего растворяли в смешанном растворе метанола (20 мл) и концентрированной соляной кислоты (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. После того как детектировали завершение реакции с помощью ТСХ, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания (остаток сразу применяли на следующей стадии), в результате чего получали 2-амино-1-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан-1-она гидрохлорид в виде твердого вещества белого цвета (1,2 г). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 184,0.

4. Получение соединения трет-бутил-(2-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-оксоэтил)-карбамата (Т371-4).

Соединение Т371-3 (890 мг) растворяли в метаноле (8 мл) и добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (8 мл) и Вос-ангидрид (1,27 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как детектировали завершение реакции с помощью dot-пластины, реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл \times 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали продукт Т371-4 в виде твердого вещества белого цвета (450 мг, выход 30,43%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284,0.

5. Получение соединения трет-бутил-(2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этан)-карбамата (Т371-5).

Соединение Т371-4 (450 мг) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли цианоборорицианид натрия (1,03 г) и ацетат аммония (1,22 г). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После за-

вершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли раствор гидроксида натрия (1н.), чтобы остановить реакцию, и добавляли дихлорметан (20 мл×6) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 12:1), в результате чего получали продукт Т371-5 в виде бесцветного масла (200 мг, выход 44,14%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 285,0.

6. Получение соединения трет-бутил-N-{2-[(5-бром-6-фтор-2,3-индолин-1-ил)-карбониламино]-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этил}-карбамата (Т371-6).

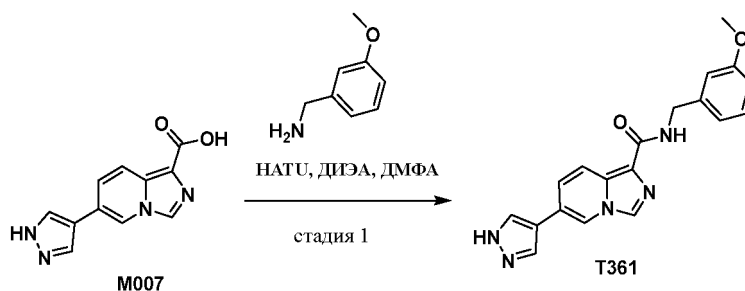
Соединение Т371-5 (200 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли соединение М001 (322 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (271 мг). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали продукт Т371-6 в виде твердого вещества темно-желтого цвета (210 мг, выход 57,04%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 425,9.

7. Получение соединения N-(2-амино-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т371).

Соединение Т371-6 (50 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (40 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (14 мг) и карбонат калия (40 мг) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), и полученный продукт концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т371-7. Соединение Т371-7 затем растворяли в смешанном растворе дихлорметана и соляной кислоты/этанола (дихлорметан:этанола гидрохлорид = 3 мл/1 мл (об./об.)). После того как детектировали завершение реакции, реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии (хроматографическая колонка: Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ACN-H₂O (0,05% NH₃); градиент: 30-40) и лиофилизировали, в результате чего получали соединение Т371 в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета (20,7 мг, выход 52,76%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 414,0.

¹H ЯМР (301 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,52 (dd, J = 21,4, 10,5 Гц, 2H), 6,93 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 6,67 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 4,10 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 7,7 Гц, 2H).

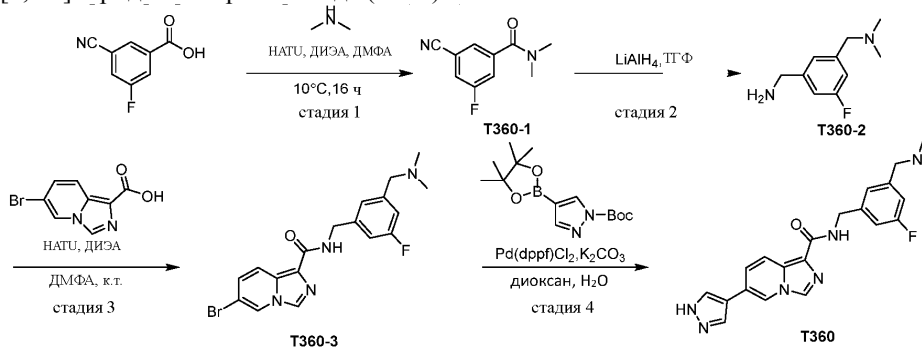
Пример 46. Получение соединения N-(3-метоксибензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т361)



Соединение М007 (200 мг) растворяли в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере азота и добавляли (3-метоксифенил)метиламин (120 мг), HATU (502 мг) и ДИЭА (341 мг). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 15/1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (15 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 348,1.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,17 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,15-7,95 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,81 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Пример 47. Получение соединения N-(3-((диметиламино)метил)-5-фторбензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т360)



1. Получение соединения 3-циано-5-фтор-N,N-диметилбензамида (Т360-1).

3-Циано-5-фторбензойную кислоту (1,5 г) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (20 мл) и последовательно добавляли диметиламин (6,9 мл), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (5,18 г) и N,N-диизопропилэтиламин (3,52 г). Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 6:1), в результате чего получали продукт Т360-1 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,41 г, выход 79,80%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 193,0.

2. Получение соединения 1-(3-(аминометил)-5-фторфенил)-N,N-диметилметиламина (Т360-2).

Соединение Т360-1 (1,41 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл) и добавляли алюминид лития (1,39 г) при 0°C. Полученную смесь нагревали и перемешивали при 60°C в течение 6 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия для доведения pH до 12 и добавляли этилацетат (20 мл×8) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали продукт Т360-2 в виде масла бледно-желтого цвета (неочищенный продукт, 1,2 г, выход 89,70%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 183,1.

3. Получение соединения 6-бром-N-(3-((диметиламино)метил)-5-фторбензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т360-3).

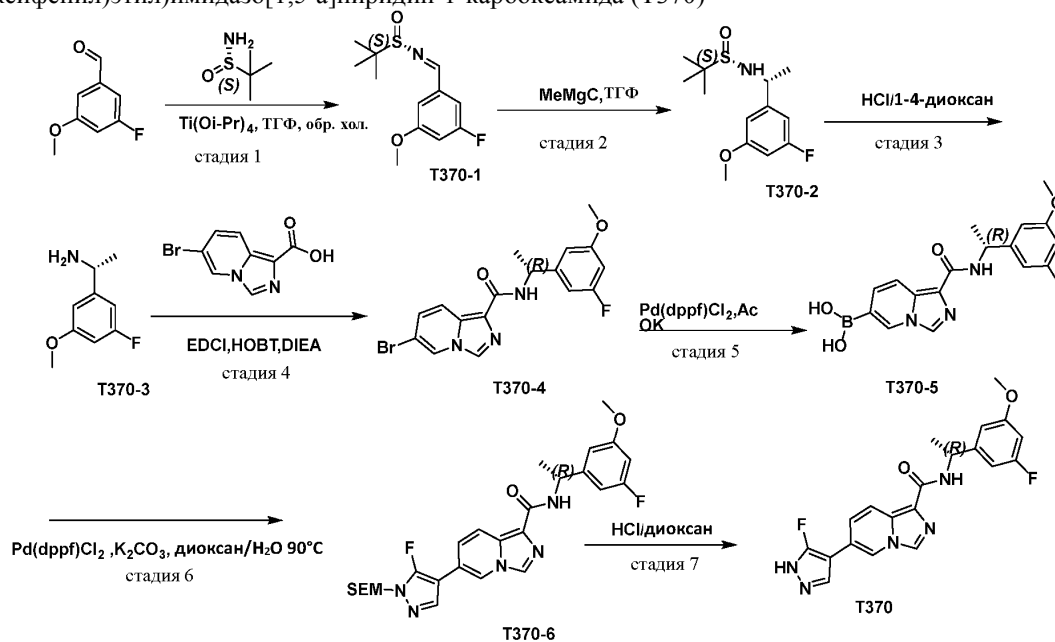
Соединение Т360-2 (300 мг) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли 6-бромимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоновую кислоту (595 мг), гексафторфосфат 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (1,4 г) и N,N-диизопропилэтиламин (851 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали продукт Т360-3 в виде твердого вещества белого цвета (410 мг, выход 61,35%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 405,0.

4. Получение соединения N-(3-((диметиламино)метил)-5-фторбензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т360).

Соединение Т360-3 (410 мг) растворяли в смешанном растворе диоксана (4 мл) и воды (1 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (490 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (88 мг) и карбонат калия (460 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали для удаления осадков, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, дихлорметан:метанол = 10:1), концентрировали путем ротационного упаривания и лиофилизировали, в результате чего получали продукт Т360-4 в виде твердого порошкообразного вещества белого цвета (95,7 мг, выход 21,93%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 393,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,08 (s, 1H), 8,77 (t, J = 1,2 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 9,4, 1,4 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,6 Гц, 2H), 4,47 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,39 (s, 0H), 2,15 (s, 6H).

Пример 48. Получение соединения (R)-6-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т370)



1. Получение соединения (S)-N-(3-фтор-5-метоксибензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (Т370-1).

3-Фтор-5-метоксибензальдегид (5,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и добавляли (S)-2-метилпропан-2-сульфинамид (11,78 г) и тетраизопропоксид титана (27,63 г). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (50 мл), и смесь фильтровали для удаления осадка. Фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3), и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3:1), в результате чего получали масло желтого цвета (6,0 г, выход 64%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 258,1$.

2. Получение соединения (S)-N-((R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (Т370-2).

Соединение Т370-1 (6,00 г) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл) и добавляли раствор бромида метилмагния в диэтиловом эфире (4 М, 6 мл) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, и затем нагревали до 25°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3:1), в результате чего получали бесцветное масло (1,00 г, выход 18%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 274,2$.

3. Получение соединения (R)-1-(3-фтор-5-метоксифенил)этан-1-амина (Т370-3).

Соединение Т370-2 (1,00 г) растворяли в растворе 1-4 диоксана в соляной кислоте (10 мл, 4 моль/л), и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (10 мл×4) для доведения pH до 10 и добавляли этилацетат (10 мл×4) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (0,50 г, выход 80%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 169,6$.

4. Получение соединения (R)-6-бром-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т370-4).

Соединение Т370-3 (421 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл) и добавляли 6-бромимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоновую кислоту (500 мг), 1-гидроксибензотриазол (596 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (420 мг). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3:1), в результате чего получали бесцветное масло (360 мг, выход 44%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 392,2$.

5. Получение соединения (R)-1-((1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)карбамоил)имидазо[1,5-a]пиридин-6-ил)-бороновой кислоты (Т370-5).

Соединение Т370-4 (170 мг) растворяли в 1-4 диоксане (6 мл) и добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (132 мг), ацетат калия (128 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (31 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и кристаллизовали, в результате чего получали масло черного цвета (178 мг, чистота 80%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 357,7.

6. Получение соединения (R)-6-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т370-6).

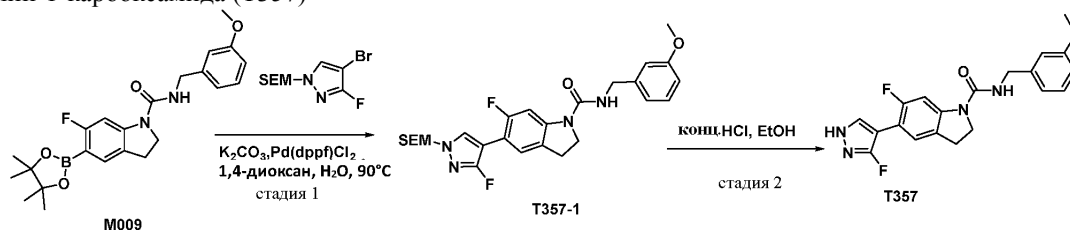
Соединение Т370-5 (178 мг) растворяли в 1,4-диоксане/воде (2 мл, 5/1) и добавляли 4-бром-5-фтор-1-(2-метоксиэтил)-триметил-{5}-силил]пиразол (100 мг), карбонат калия (140 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:1), в результате чего получали твердое вещество светло-зеленого цвета (50 мг, выход 22%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 527,7.

7. Получение соединения (R)-6-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)этил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т370).

Соединение Т370-6 (50 мг) растворяли в растворе соляной кислоты в 1,4-диоксане (1 мл, 4 моль/л), и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания с удалением растворителя, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии (ацетонитрил-вода (0,1% муравьиной кислоты)), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (26,4 мг, выход 70%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 397,7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 9,5, 1,4 Гц, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 2H), 6,67 (dt, J = 11,0, 2,3 Гц, 1H), 5,46 - 4,97 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 1,49 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 49. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т357)



1. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т357-1).

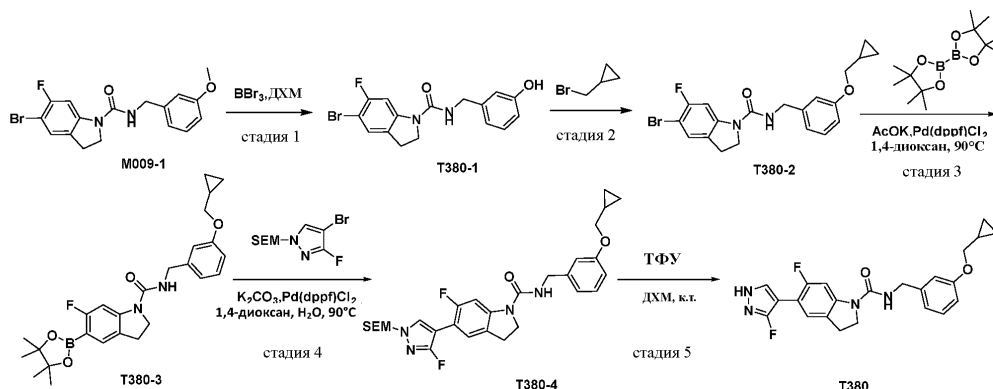
4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (248,82 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение М009 (600 мг), карбонат калия (348 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (60 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и затем добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т357-1 (200 мг, выход 26,45%). МС [M+H]⁺ = 456,8.

2. Получение соединения 6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т357).

Соединение Т357-1 (200 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение Т357 в виде твердого вещества белого цвета (28,7 мг, выход 19,21%). МС [M+H]⁺ = 385,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,39 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,24 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 - 6,87 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 4,31 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,15 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 50. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т380)



1. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(3-гидроксibenзил)-индолин-1-карбоксамида (Т380-1).

Соединение М009-1 (800 мг) растворяли в дихлорметане (20 мл) в атмосфере азота, и полученную смесь охлаждали до -78°C , после чего медленно добавляли трибромид бора (раствор в диэтиловом эфире, 1 М, 3 мл). Полученную смесь перемешивали при низкой температуре в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли метанол (20 мл), чтобы остановить реакцию, и реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:2), в результате чего получали соединение Т380-1 в виде твердого вещества красного цвета (600 мг, выход 77,09%). МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 365,1$.

2. Получение соединения 5-бром-N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т380-2).

Соединение Т380-1 (550 мг) и карбонат цезия (1968 мг) растворяли в ацетонитриле (23 мл), и смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли (бромметил)-циклопропан (306 мг). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали под вакуумом и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали соединение Т380-2 в виде твердого вещества белого цвета (550 мг, выход 85,13%). МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 419,1$.

3. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т380-3).

Соединение Т380-2 (400 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота и добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (362 мг), ацетат калия (233 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (70 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 6 ч. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:дихлорметан = 15:1), в результате чего получали соединение Т380-3 в виде масла коричневого цвета (500 мг). МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 467,3$.

4. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т380-4).

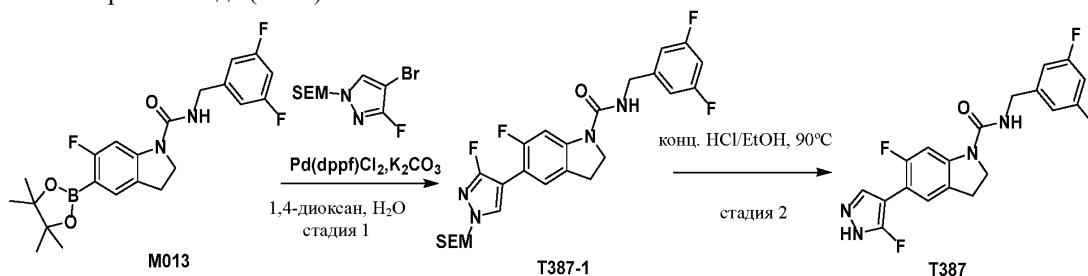
4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (316 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение Т380-3 (500 мг), карбонат калия (296 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (78 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и затем добавляли этилацетат (30 мл \times 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т380-4 (200 мг, выход 33,00%). МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 555,3$.

5. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т380).

Соединение Т380-4 (210 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение Т380 в виде твердого вещества белого цвета (14,4 мг, выход 8,92%). МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 425,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 2H), 6,78 (dd, J =

8,2, 1,5 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,79 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 0,60 - 0,51 (m, 2H), 0,36 - 0,27 (m, 2H).

Пример 51. Получение соединения N-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-5-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т387)



1. Получение соединения N-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т387-1).

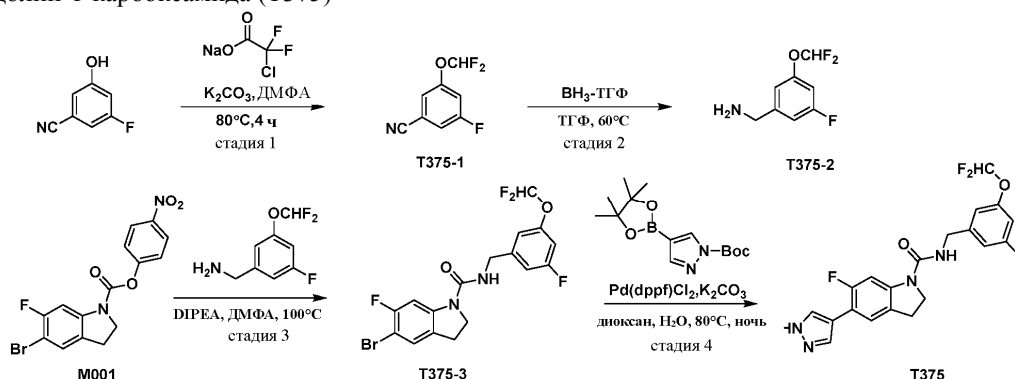
4-Бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (172 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение М013 (250 мг), карбонат калия (240 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (42 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и затем добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т387-1 в виде масла желтого цвета (100 мг, выход 32,40%). МС [M+Na]⁺ = 543,0.

2. Получение соединения N-(3,5-дифторбензил)-6-фтор-5-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т387).

Соединение Т387-1 (100 мг) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт растворяли в дихлорметане, подщелачивали триэтиламино и очищали с помощью препаративной пластины (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение Т387 в виде твердого вещества белого цвета (21,76 мг, выход 29,05%). МС [M+H]⁺ = 493,4.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,61 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 3H), 4,35 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,04 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 52. Получение соединения N-(3-(дифторметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т375)



1. Получение соединения 3-(дифторметокси)-5-фторбензонитрила (Т375-1).

3-Фтор-5-гидроксibenзонитрил (1 г) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (1,33 г) и карбонат калия (1,2 г). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 6:1), в результате чего получали соединение Т375-1 в виде бесцветного масла (1,21 г, выход 88,76%).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dt, J = 9,6, 2,2 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 72,6 Гц, 1H).

2. Получение соединения (3-(дифторметокси)-5-фторфенил)метиламина (Т375-2).

Соединение Т375-1 (800 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (8 мл) и добавляли раствор борана/тетрагидрофурана (1н., 45 мл). Полученную смесь нагревали и перемешивали в течение ночи при 60°C в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т375-2 в виде масла светло-желтого цвета (478 мг, выход 58,42%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 192,0.

3. Получение соединения 5-бром-N-(3-(дифторметокси)-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамид (Т375-3).

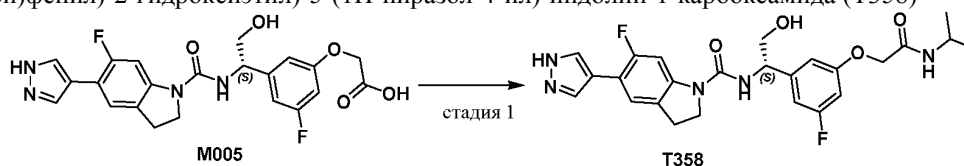
Соединение М001 (500 мг) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли соединение Т375-2 (233 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (472 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 2:1), в результате чего получали продукт Т375-3 в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, выход 75,89%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 432,9.

4. Получение соединения N-(3-(дифторметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т375).

Соединение Т375-3 (200 мг) растворяли в смешанном растворе диоксана (4 мл) и воды (1 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (203 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (67 мг) и карбонат калия (190 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали для удаления осадков, и фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×4), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, дихлорметан:этилацетат = 1:1), концентрировали с помощью роторного испарения и лиофилизировали, в результате чего получали соединение Т375 в виде порошкообразного твердого вещества белого цвета (34,1 мг, выход 17,63%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 421,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,94 (s, 2H), 7,62 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 73,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 2H), 4,35 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,16 (t, J = 8,5 Гц, 2H).

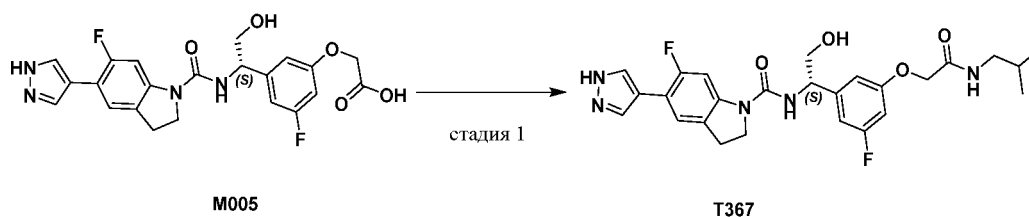
Пример 53. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-(2-(изопропиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т358)



Соединение М005 (86 мг, неочищенный продукт) и НАТУ (87 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (98 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли изопропиламин (23 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того как детектировали завершение реакции, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1), в результате чего получали соединение Т358 в виде твердого вещества белого цвета (37 мг, выход 37,89%). МС (M+H)⁺ = 500,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,01 - 7,88 (m, 3H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 3H), 6,69 (dt, J = 10,9, 2,3 Гц, 1H), 4,82 (dd, J = 13,6, 7,4 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 1,08 (dd, J = 6,6, 1,6 Гц, 6H).

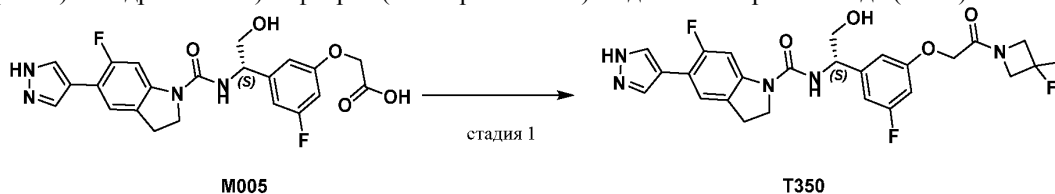
Пример 54. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-(2-(изобутиламино)-2-оксоэтокси)фенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т367)



Соединение М005 (86 мг, неочищенный продукт) и НАТУ (87 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (98 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли изобутиламин (28 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того как детектировали завершение реакции, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1), в результате чего получали соединение Т367 в виде твердого вещества белого цвета (27 мг, выход 27,26%). МС (М+Н)⁺ = 514,3.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,09 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 3H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,82 (dd, J = 13,3, 7,3 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,15 - 4,03 (m, 2H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 1,77 - 1,67 (m, 1H), 0,80 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

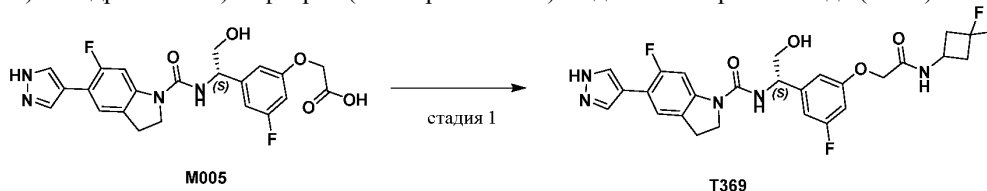
Пример 55. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-2-оксоэтокси)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т350)



Соединение М005 (86 мг, неочищенный продукт) и НАТУ (87 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (98 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (37 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того как детектировали завершение реакции, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 10:1), в результате чего получали соединение Т350 в виде твердого вещества белого цвета (31 мг, выход 29,79%). МС (М+Н)⁺ = 534,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,58 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 3H), 6,74 (dt, J = 10,9, 2,2 Гц, 1H), 4,95 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 13,5, 7,3 Гц, 1H), 4,80 - 4,64 (m, 4H), 4,36 (t, J = 12,5 Гц, 2H), 4,17 - 4,02 (m, 2H), 3,71 - 3,58 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,5 Гц, 2H).

Пример 56. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(2-((3,3-дифторциклобутан-1-амино)-2-оксоэтокси)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т369)

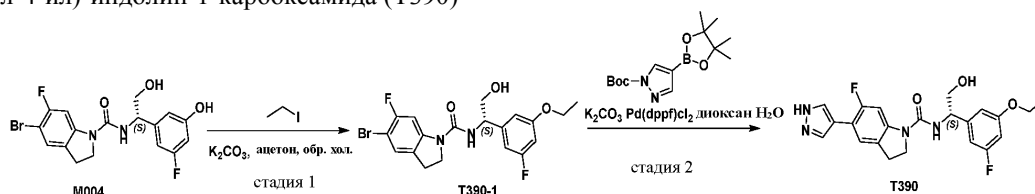


Соединение М005 (100 мг, неочищенный продукт) и НАТУ (124 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл), и смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (113 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-амин (35 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того как детектировали завершение реакции, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (ди-

хлорметан:метанол = 10:1), в результате чего получали соединение Т369 в виде твердого вещества белого цвета (25 мг, выход 20,77%). МС (M+H)⁺ = 548,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 3H), 6,71 (dt, J = 10,8, 2,2 Гц, 1H), 4,96 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,83 (dd, J = 13,5, 7,5 Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,19 - 4,03 (m, 3H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,77 - 2,64 (m, 2H), 1,28-1,21 (m, 2H).

Пример 57. Получение соединения (S)-N-(1-(3-этокси-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т390)



1. Получение соединения (S)-5-бром-N-(1-(3-этокси-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т390-1).

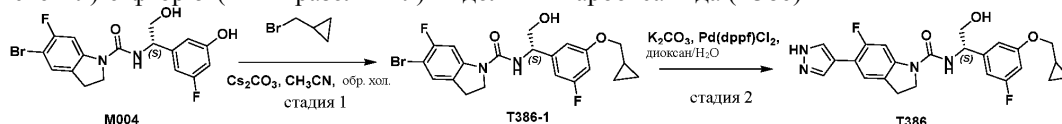
Соединение М004 (200 мг) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли йодэтан (374 мг) и карбонат калия (132 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 60°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан: метанол = 20:1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (100 мг, выход 47%). МС [M+H]⁺ = 440,9.

2. Получение соединения (S)-N-(1-(3-этокси-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т390-2).

Соединение Т390-1 (100 мг) растворяли в диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (81 мг), карбонат калия (63 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, добавляли воду (10 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (13 мг, выход 13%). МС [M+H]⁺ = 428,9.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,98 (s, 2H), 7,62 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,58 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,14 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,06 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,25 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 58. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т386)



1. Получение соединения (S)-5-бром-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т386-1).

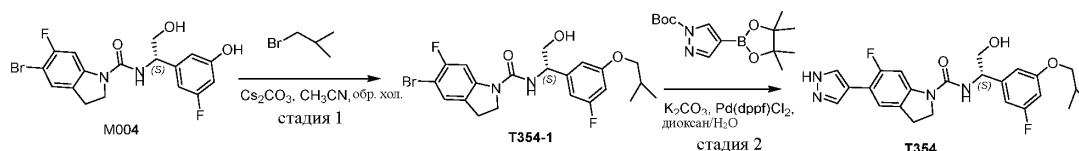
Соединение М004 (200 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли карбонат цезия (635 мг). Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания и добавляли раствор (бромметил)-циклопропана (210 мг) в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционный раствор фильтровали через целит под вакуумом, и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:2), в результате чего получали Т386-1 в виде твердого вещества желтого цвета (100 мг, выход 43,91%). МС (M+H)⁺ = 467,1.

2. Получение соединения (S)-N-(1-(3-(циклопропилметокси)-5-фторфенил)-2-гидроксиэтил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т386).

Соединение Т386-1 (70 мг), трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил)карбоксилат (89 мг) и карбонат калия (83 мг) растворяли в смеси диоксан/вода (4:1,3 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания, и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладий(II) (11 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение Т386 в виде твердого вещества белого цвета (24 мг, выход 35,20%). МС (M+H)⁺ = 455,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 8,08 - 7,83 (m, 2H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 2H), 6,66 (dt, J = 11,1, 2,2 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,81 (dd, J = 13,6, 7,5 Гц, 1H), 4,16 - 4,01 (m, 2H), 3,81 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 0,61 - 0,51 (m, 2H), 0,36 - 0,26 (m, 2H).

Пример 59. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-3-изобутоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т354)



1. Получение соединения (S)-5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-изобутоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамида (Т354-1).

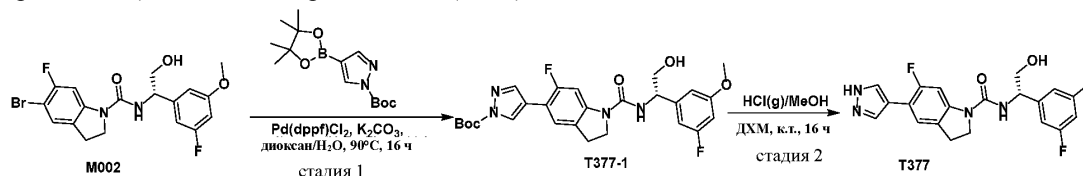
Соединение М004 (250 мг) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли карбонат цезия (781 мг). Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания и добавляли раствор 1-бром-2-метилпропана (263 мг) в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционный раствор фильтровали через целит под вакуумом, и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом. Фильтрат объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:2), в результате чего получали соединение Т354-1 в виде твердого вещества серовато-белого цвета (120 мг, выход 50,60%). МС (M+H)⁺ = 469,1.

2. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-3-изобутоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т354).

Соединение Т354-1 (110 мг), трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил)карбоксилат (135 мг) и карбонат калия (127 мг) растворяли в смеси диоксан/вода (4:1, 3 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь хорошо перемешивали с помощью устройства для перемешивания и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение Т354 в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, выход 44,67%). МС (M+H)⁺ = 457,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,57 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 6,67 (dt, J = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 4,93 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 4,81 (dd, J = 13,4, 7,5 Гц, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 2H), 3,75 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,16 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Гц, 6H).

Пример 60. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т377)



1. Получение соединения трет-бутил-(S)-4-(6-фтор-1-((1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)карбамоил)-индолин-5-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (Т377-1).

Соединение М002 (300 мг) и сложный пинаколовый эфир 1-трет-бутоксикарбонилпиразол-4-бороновой кислоты (248 мг) растворяли в диоксане (8 мл) и добавляли раствор карбоната калия (242 мг) в воде (0,8 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (51 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан = 1:50), в результате чего получали Т377-1 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (320 мг, выход 80%). МС [M+H]⁺ = 515,0.

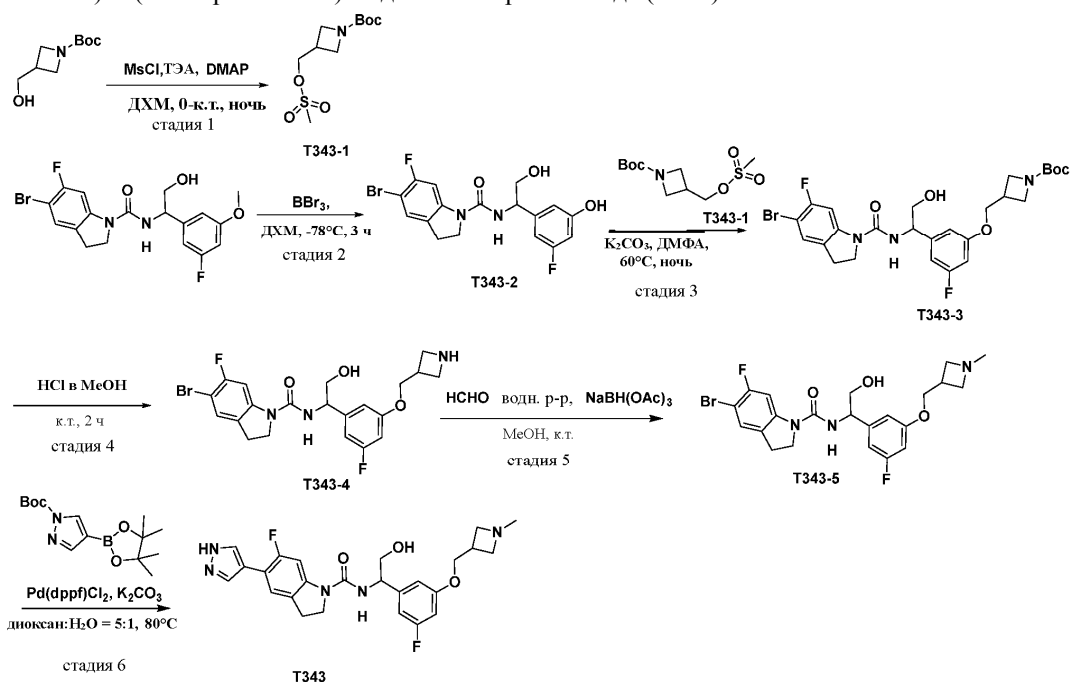
2. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т377).

Т377-1 (320 мг) растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в метаноле (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии (ацетонитрил/0,1% муравьиная кислота-вода/0,1% муравьиная кислота), в результате чего получали Т377 в виде твердого вещества белого цвета (87,3 мг, выход 34%). МС [M+H]⁺ = 416,0.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,02 (br, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,58 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц,

1H), 6,87 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,69 (dt, J = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 4,90-4,78 (m, 2H), 4,19 - 3,99 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,70 - 3,56 (m, 2H), 3,23 - 3,10 (m, 2H).

Пример 61. Получение соединения 6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-((1-метилазетидин-3-ил)-метокси)фенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т343)



1. Получение соединения трет-бутил-3-(((метилсульфонил-окси)метил)-азетидин-1-карбоксилата (Т343-1).

трет-Бутил-3-(гидроксиметил)-азетидин-1-карбоксилат (3,00 г), триэтиламин (3,23 г) и N,N-лутидин (195 мг) растворяли в дихлорметане (40 мл) в атмосфере азота и по каплям добавляли метилсульфонил-хлорид (2,00 г) при 0°C на ледяной бане. Полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли дихлорметан (20 мл×2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 6:1), в результате чего получали бесцветное масло (3,20 г, выход 67,8%). МС $[M+H]^+ = 210,0$.

2. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-[1-(3-фтор-5-гидроксифенил)-2-гидроксиэтил]-2,3-индолин-1-карбоксамида (Т343-2).

M002 (320 мг) растворяли в безводном дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота и по каплям добавляли раствор трибромида бора в дихлорметане (4,5 мл, 1н.) при -78°C. После того как добавление было завершено, полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли дихлорметан (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 30:1), в результате чего получали соединение Т343-2 в виде твердого вещества белого цвета (290 мг, выход 89,9%). МС $[M+H]^+ = 413,0$.

3. Получение соединения трет-бутил[3-(3-{1-[(5-бром-6-фтор-2,3-индолин-1-ил)-карбониламино]-2-гидроксиэтил]-5-фторфеноксиметил)-азетидин-1-ил]карбоксилата (Т343-3).

Соединение Т343-2 (290 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли карбонат калия (193 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и затем добавляли трет-бутил-3-(((метилсульфонил-окси)метил)-азетидин-1-карбоксилат (Т343-1) (224 мг). Полученную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (50 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 50:1), в результате чего получали соединение Т343-3 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (290 мг, выход 71,1%). МС $[M+H]^+ = 582,1$.

4. Получение соединения N-{1-[3-(азетидин-3-илметокси)-5-фторфенил]-2-гидроксиэтил}-5-бром-6-фтор-2,3-индолин-1-карбоксамида (Т343-4).

Соединение Т343-3 (290 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли раствор хлороводорода

в метаноле (1 мл, 10н.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли дихлорметан (30 мл), и применяли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) для промывки. Водную фазу подвергали экстракции дихлорметаном (20 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали Т343-4 в виде твердого вещества светло-желтого цвета (250 мг, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+ = 482,1$.

5. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-((1-метилазетидин-3-ил)-метокси)-фенил)-2-гидроксиэтил)-2,3-индолин-1-карбоксамид (Т343-5).

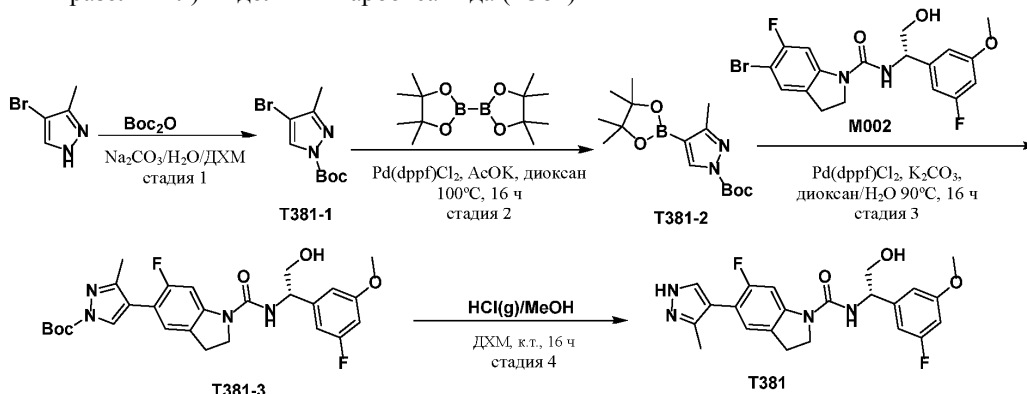
Соединение Т343-4 (249 мг) растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли водный раствор формальдегида (38 мг, 37%). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли ацетат боргидрида натрия (199 мг). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и добавляли дихлорметан (50 мл×2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали соединение Т343-5 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (140 мг, неочищенный продукт, выход после двух стадий 48,0%). МС $(M+H)^+ = 496,1$.

6. Получение соединения 6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-((1-метилазетидин-3-ил)-метокси)фенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т343).

Соединение Т343-5 (100 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (89 мг), карбонат калия (55 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (29 мг) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл) и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (9,6 мг, выход 9,9%). МС $(M+H)^+ = 484,1$.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,57 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,60 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,84 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4,97 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 4,20-4,08 (m, 6H), 4,06 - 3,95 (m, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,24 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 2,86 (s, 3H).

Пример 62. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т381)



1. Получение соединения трет-бутил-4-бром-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (Т381-1).

4-Бром-3-метилпиразол (3,00 г) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли карбонат натрия (10,32 г) и 4-диметиламинопиридин (2,93 г), после чего добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,87 г) при комнатной температуре. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли дихлорметан (50 мл), и полученную смесь промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт в виде бесцветного масла (6 г). МС $[M+Na]^+ = 282,9/285,0$.

2. Получение соединения трет-бутил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (Т381-2).

Соединение Т381-1 (6,00 г), ацетат калия (2,69 г), бис-(пинаколато)дифторбор (5,58 г) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (1,07 г) добавляли в одну горлую колбу емкостью 250 мл, после чего добавляли 1,4-диоксан (60 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петро-

лейный эфир: дихлорметан = 10:1), в результате чего получали бесцветное масло (3,50 г, выход после двух стадий 30%). МС [M-55]: 252,9.

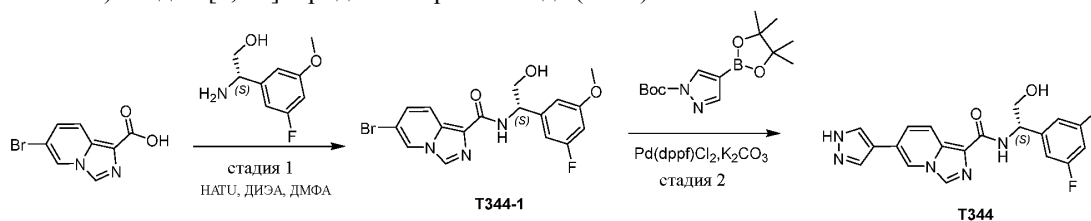
3. Получение соединения трет-бутил-(S)-4-(6-фтор-1-((1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)карбамоил)-индолин-5-ил)-3-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (Т381-3).

Соединение М002 (150 мг) и соединение Т381-2 (130 мг) растворяли в диоксане (3 мл) и добавляли раствор карбоната калия (121 мг) в воде (0,3 мл) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (26 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (метанол:дихлорметан = 1:50), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (129 мг, выход 62%). МС [M+H]⁺ = 529,0.

4. Получение соединения (S)-6-фтор-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т381).

Соединение Т381-3 (129 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в метаноле (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии (ацетонитрил/0,1% трифторуксусная кислота-вода/0,1% трифторуксусная кислота), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (30 мг, выход 29%). МС [M+H]⁺ = 429,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,59 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 4,83 (dd, J = 13,4, 7,3 Гц, 1H), 4,09 (dd, J = 21,0, 8,8 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,21 - 3,11 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

Пример 63. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т344)



1. Получение соединения (S)-6-бром-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т344-1).

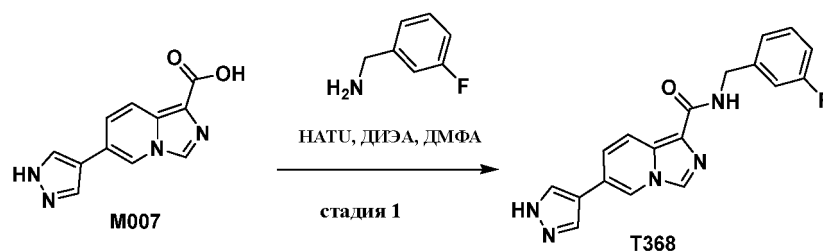
6-Бромимидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоновую кислоту (200 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли HATU (473 мг) и ДИЭА (322 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли (S)-2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этанол (230 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1), в результате чего получали указанный продукт (200 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺; 408,0/410,0.

2. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамида (Т344).

Соединение Т344-1 (200 мг) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (217 мг), Pd(dppf)Cl₂ (36 мг) и карбонат калия (203 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество бледно-голубого цвета (56,4 мг). МС [M+H]⁺ = 395,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,23 - 8,00 (m, 3H), 7,46 (dd, J = 9,4, 1,4 Гц, 1H), 6,84-6,78 (m, 2H), 6,69 (dt, J = 11,0, 2,3 Гц, 1H), 5,12-4,96 (m, 2H), 3,75 (s, 4H).

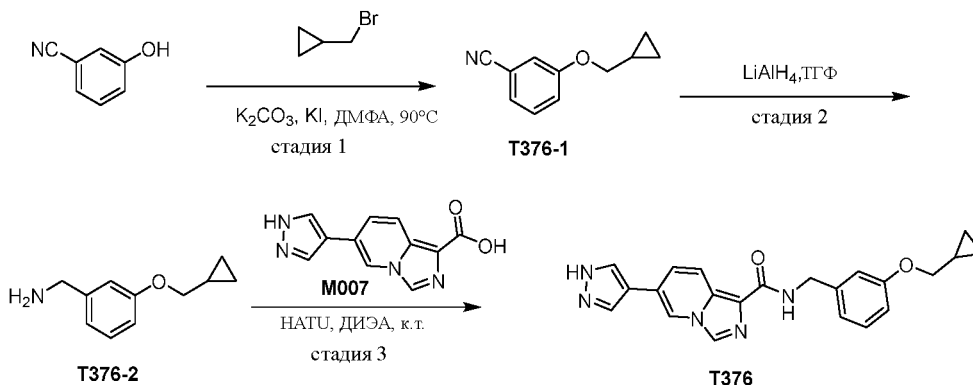
Пример 64. Получение соединения N-(3-фторбензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т368)



Соединение М007 (200 мг) растворяли в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере азота и добавляли (3-фторфенил)метиламин (165 мг), HATU (502 мг) и ДИЭА (341 мг). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 15/1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (20,2 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 336,0.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,44 (dd, J = 9,5, 1,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H).

Пример 65. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т376)



1. Получение соединения 3-(циклопропилметокси)-бензонитрила (Т376-1).

3-Гидроксibenзонитрил (1 г) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли (бромметил)-циклопропан (1,1 г), карбонат калия (2,6 г) и йодид калия (2,8 г). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 4 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (1,0 г, выход 68,5%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 174,1.

2. Получение соединения (3-(циклопропилметокси)фенил)метиламина (Т376-2).

Соединение Т376-1 (1 г) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота, и затем полученную смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли алюмогидрид лития (241 мг). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и проводили реакцию при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (10 мл), чтобы остановить реакцию, добавляли раствор гидроксида натрия (10 мл, 1н.) и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (1 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 178,1.

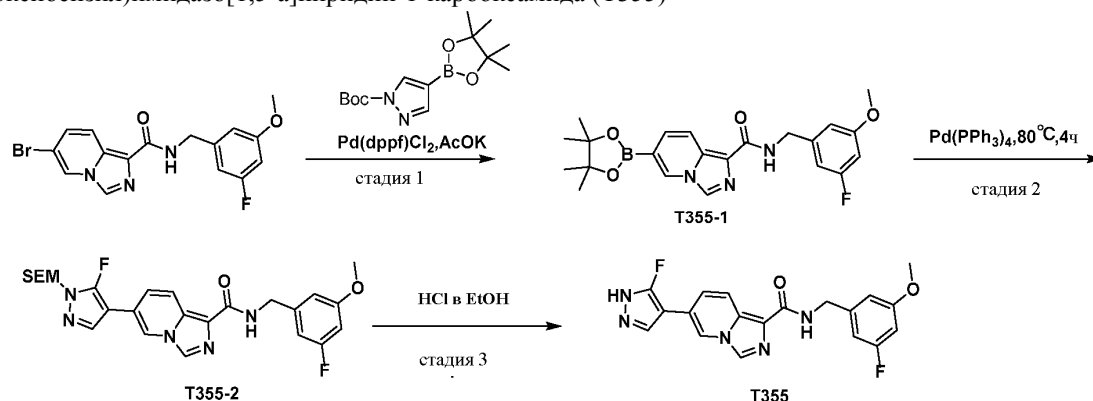
Пример 3. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)бензил)-6-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т376).

Соединение М007 (200 мг) растворяли в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение Т376-2 (156 мг), HATU (502 мг) и ДИЭА (341 мг). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (15 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл×3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 15/1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (20 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 388,1.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 9,5,

1,4 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,1, 2,0 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,80 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,28 - 1,17 (m, 1H), 0,62 - 0,52 (m, 2H), 0,35 - 0,27 (m, 2H).

Пример 66. Получение соединения 6-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т355)



1. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т355-1).

6-Бром-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (200 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (202 мг), Pd(dppf)Cl₂ (78 мг) и ацетат калия (208 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (200 мг). МС [M+H]⁺ = 426,2.

2. Получение соединения 6-(5-фтор-1-(2-(триметилсилил)-этоксиметил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т355-2).

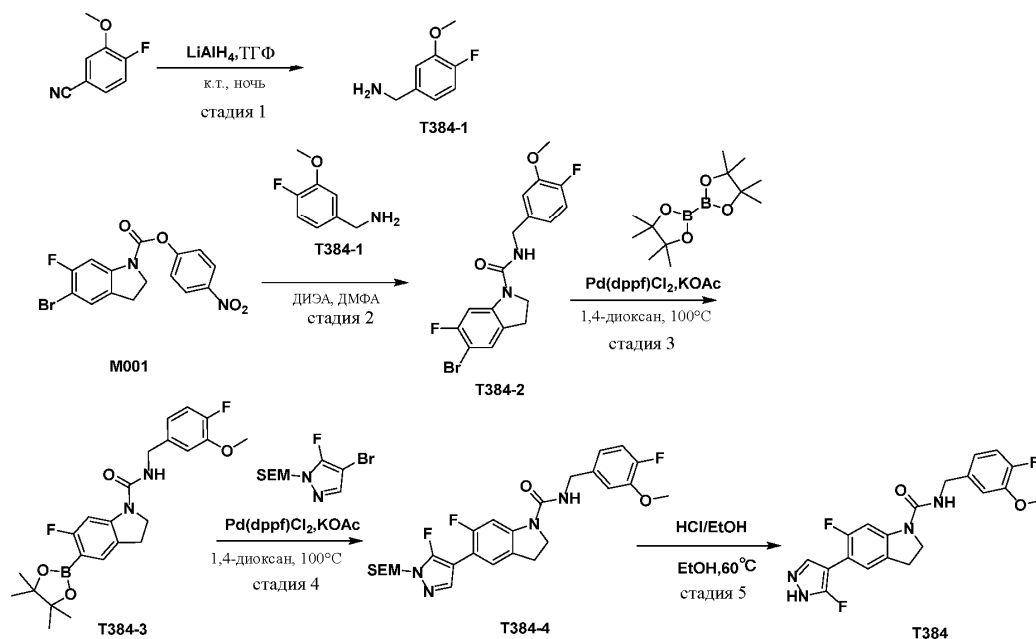
Соединение Т355-1 (200 мг) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли 4-бром-5-фтор-1-(2-(триметилсилил)-этоксиметил)-1H-пиразол (157 мг), Pd(PPh₃)₄ (56 мг) и карбонат калия (207 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (100 мг, выход после двух стадий 39,0%). МС [M+H]⁺ = 514,0.

3. Получение соединения 6-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)имидазо[1,5-a]пиридин-1-карбоксамид (Т355).

Соединение Т355-2 (100 мг) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (2 мл, массовая доля 33%). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (6,5 мг). МС [M+H]⁺ = 384,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,75 (s, 1H), 8,71 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,28 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,78 - 6,65 (m, 3H), 4,43 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H).

Пример 67. Получение соединения 6-фтор-5-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т384)



1. Получение соединения (4-фтор-3-метоксифенил)метиламина (Т384-1).

4-Фтор-3-метоксибензонитрил (500 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и добавляли алюмогидрид лития (503 мг) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия для доведения pH до 12 и добавляли этилацетат (20 мл×8) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали продукт (4-фтор-3-метоксифенил)метиламин в виде масла бледно-коричневого цвета (неочищенный продукт, 400 мг, выход 77,96%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 139,1

2. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т384-2).

Соединение М001 (400 мг) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли (4-фтор-3-метоксифенил)метиламин (244 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (406 мг). Полученную смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 4:1), в результате чего получали соединение Т384-2 в виде твердого вещества белого цвета (400 мг, выход 95,98%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 396,9.

3. Получение соединения 6-фтор-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т384-3).

Соединение Т384-2 (250 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (45 мг), бис-(пинаколато)дибор (192 мг) и ацетат калия (185 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали для удаления осадков, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 1:1) и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т384-3 в виде масла коричневого цвета (225 мг, выход 81,77%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 445,1.

4. Получение соединения 6-фтор-5-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамида (Т384-4).

Соединение Т384-3 (200 мг) растворяли в смешанном растворе диоксана (5 мл) и воды (1 мл) и добавляли 4-бром-5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (200 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (36 мг) и карбонат калия (186 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали для удаления осадков. Фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, и

остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:этилацетат = 1:1), в результате чего получали 6-фтор-5-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид в виде масла желтого цвета (110 мг, выход 45,77%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 534,1.

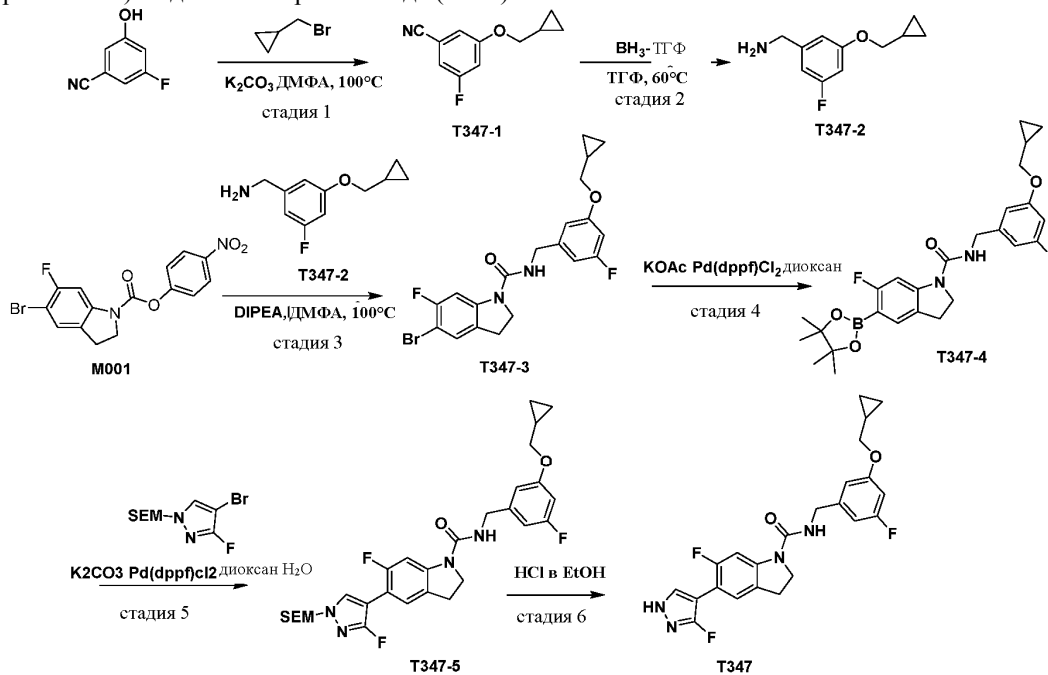
5. Получение соединения 6-фтор-5-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т384).

6-Фтор-5-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(4-фтор-3-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (110 мг) растворяли в этаноле (3 мл) и добавляли этанолгидрохлорид (33%, 1 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания, добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для доведения pH до 11 и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции.

Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 20:1), концентрировали путем ротационного упаривания, очищали с помощью препаративной хроматографии и затем лиофилизировали, в результате чего получали продукт Т384 в виде порошка белого цвета (7,8 мг, выход 9,2%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 403,0.

¹H ЯМР (301 МГц, CD₃OD) δ 7,79 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 -7,07 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 11,3, 8,3 Гц, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,20 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 68. Получение соединения N-(3-(пиклопропилметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т347)



1. Получение соединения 3-(циклопропилметокси)-5-фторбензонитрила (Т347-1).

3-Фтор-5-гидроксибензонитрил (2,00 г) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (30 мл) и добавляли (бромметил)циклопропан (2,35 г) и карбонат калия (6,05 г). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (60 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (40 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 20/1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (2,50 г, выход 89%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 192,2.

2. Получение соединения 3-(циклопропилметокси)-5-фторбензилметиламина (Т347-2).

Соединение Т347-1 (500 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли раствор комплекса боран-тетрагидрофуран (1M, 21 мл). Реакцию полученной смеси проводили при 60°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли метанол (5 мл) на ледяной бане, чтобы остановить реакцию, и добавляли разбавленную соляную кислоту (1н., 5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, и затем подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×2). pH водной фазы доводили до примерно 10 с помощью гидроксида натрия (2н.) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и оста-

ток разделяли с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали маслянистую жидкость бледно-желтого цвета (410 мг, выход 80%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 195,9.

3. Получение соединения 5-бром-N-(3-(циклопропилметокси)-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамид (Т347-3).

М001 (300 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (10 мл) и добавляли соединение Т347-2 (184 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (305 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали маслянистую жидкость бледно-желтого цвета (300 мг, выход 87%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 436,8.

4. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т347-4).

Соединение Т347-3 (300 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (5 мл) и добавляли ацетат калия (135 мг), бис-(пинаколато)дибор (210 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (50 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 85°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (влажная загрузка, ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (110 мг, выход после двух стадий 33%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 484,8.

5. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т347-5).

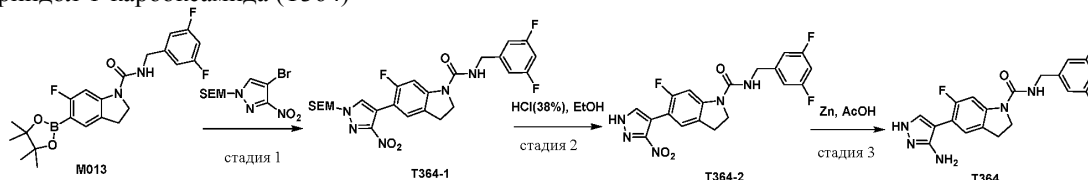
Соединение Т347-4 (110 мг) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) и добавляли 4-бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол (81 мг), карбонат калия (63 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×2) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (45 мг, выход 34%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 572,8.

6. Получение соединения N-(3-(циклопропилметокси)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т347).

Соединение Т347-5 (45 мг) растворяли в этаноле (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (33%, 0,5 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 1,5 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (5 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (5 мл×2). рН водной фазы доводили до примерно 10 с помощью гидроксида натрия (2н.) и подвергали экстракции этилацетатом (5 мл×2). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (11,8 мг, выход после двух стадий 34%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 442,8.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,81 - 7,76 (m, 1H), 7,66 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,65 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,53 (dt, J = 10,8, 2,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,04 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,81 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 3,21 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 1,27 - 1,20 (m, 1H), 0,63 - 0,55 (m, 2H), 0,38 - 0,29 (m, 2H).

Пример 69. Получение соединения 5-(3-амино-1Н-пиразол-4-ил)-N-(3,5-дифторбензил)-6-фториндол-1-карбоксамид (Т364)



1. Получение соединения 6-фтор-N-(3,5-дифторбензил)-5-(3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т364-1).

К 1,4-диоксану/воде (20:1, 10 мл) добавляли соединение М013 (900 мг), 4-бром-3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол (673 мг), безводный карбонат калия (575 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (152 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч на масляной бане. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат

= 20:1), в результате чего получали масло желтого цвета (750 мг, выход 65,00%). МС (M+H)⁺ = 548,2.

2. Получение соединения 6-фтор-N-(3,5-дифторбензил)-5-(3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т364-2).

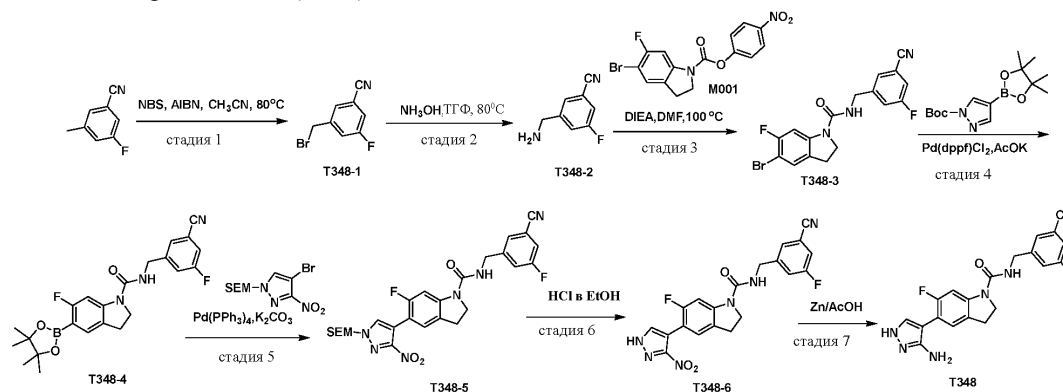
Соединение Т364-1 (750 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (2 мл). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником на масляной бане в течение 5 ч, и после завершения реакции, определяемого по данным жидкостной масс-спектрометрии, реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. МС (M+H)⁺ = 417,6.

3. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(3,5-дифторбензил)-индолин-1-карбоксамид (Т364).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, на ледяной бане добавляли активированный порошок цинка (1097 мг), и затем добавляли уксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и добавляли этилацетат (5 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (154,23 мг, выход 22,60%). МС (M+H)⁺ = 388,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 - 6,99 (m, 3H), 4,62 (s, 2H), 4,35 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,02 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,14 (t, J = 8,5 Гц, 2H).

Пример 70. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамид (Т348)



1. Получение соединения 3-(бромметил)-5-фторбензонитрила (Т348-1).

3-Фтор-5-метилбензонитрил (10 г) растворяли в ацетонитриле (100 мл) в атмосфере азота и добавляли NBS (13,8 г) и AIBN (240 мг). Полученную смесь нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (6,0 г, выход 37,9%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 213,9/215,9.

2. Получение соединения 3-(аминометил)-5-фторбензонитрила (Т348-2).

Соединение Т348-1 (6,0 г) растворяли в водном растворе аммиака (500 мл) и тетрагидрофуране (10 мл), и полученную смесь нагревали до 80°C и проводили реакцию в течение 2 ч. Реакционный раствор подвергали экстракции дихлорметаном (300 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получили твердое вещество желтого цвета (3,0 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 151,1.

3. Получение соединения 5-бром-N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамид (Т348-3).

Соединение M001 (700 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение Т348-2 (413 мг) и ДИЭА (712 мг). Полученную смесь нагревали до 100°C и проводили реакцию в течение 16 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (700 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 391,8/393,8.

4. Получение соединения N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т348-4).

Соединение Т348-3 (700 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (679 мг), Pd(dppf)Cl₂ (130 мг) и ацетат

калия (525 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка (wet loading), ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (700 мг). МС $[M+H]^+$ = 440,1.

5. Получение соединения N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фтор-5-(3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т348-5).

4-Бром-3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (772 мг) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли соединение Т348-4 (700 мг), Pd(PPh₃)₄ (116 мг) и карбонат калия (660 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (250 мг). МС $[M+H]^+$ = 555,0.

6. Получение соединения N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фтор-5-(3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т348-6).

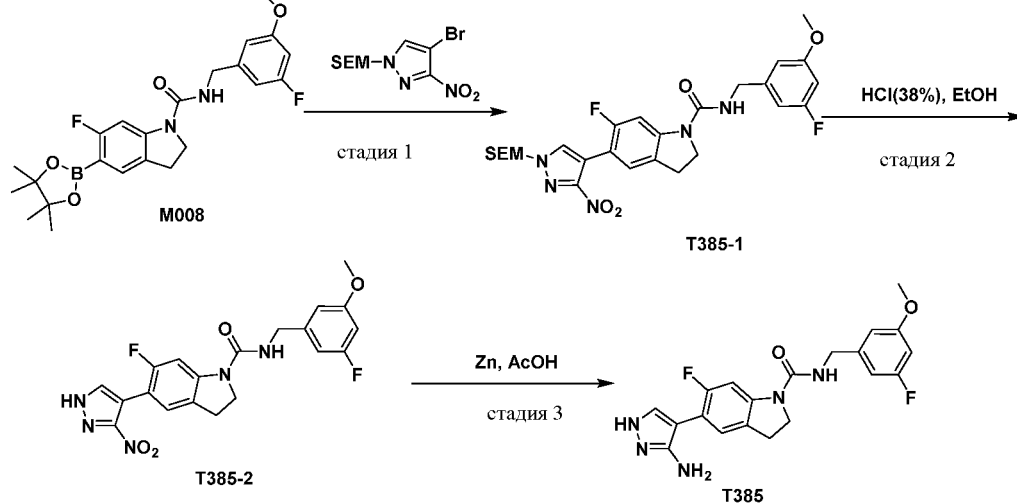
Соединение Т348-5 (200 мг) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (2 мл, массовая доля 33%). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без дальнейшей обработки. МС $[M+H]^+$ = 425,0.

7. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-циано-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамид (Т348).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, при комнатной температуре добавляли порошок цинка (70 мг), и проводили реакцию полученной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (20 мг). МС $[M+H]^+$ = 394,7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,01 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,16 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 71. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксibenзил)-индолин-1-карбоксамид (Т385)



1. Получение соединения 6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксibenзил)-5-(3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т385-1).

Соединение M008 (400 мг), 4-бром-3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол (291 мг), безводный карбонат калия (249 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (66 мг) добавляли к 1,4-диоксану/воде (20:1, 10 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч на масляной бане. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 20:1), в результате чего получали масло желтого цвета (100 мг, выход 18,82%). МС $(M+H)^+$ = 560,3.

2. Получение соединения 6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(3-нитро-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т385-2).

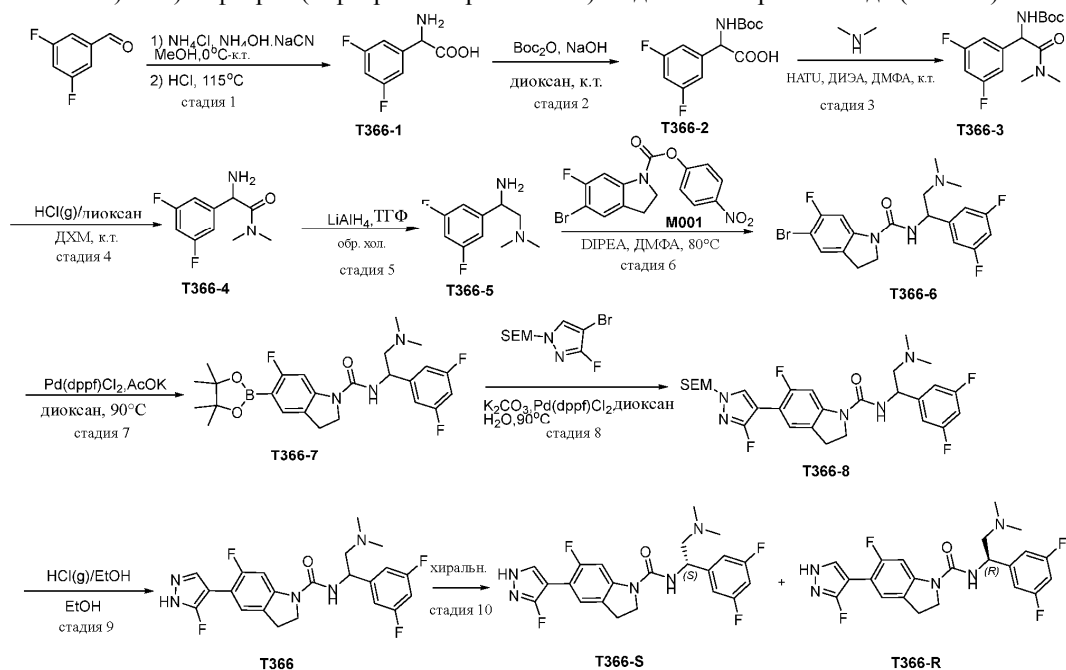
Соединение Т385-1 (100 мг) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали с обратным холодильником на масляной бане в течение 5 ч, и после завершения реакции, определяемого по данным жидкостной масс-спектрометрии, реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без обработки. МС (M+H)⁺ = 430,0.

3. Получение соединения 5-(3-амино-1H-пиразол-4-ил)-6-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т385).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, на ледяной бане добавляли активированный порошок цинка (152 мг), и затем добавляли уксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и затем добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и добавляли этилацетат (5 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (13,63 мг, выход 14,04%). МС (M+H)⁺ = 400,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,61 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 3H), 4,30 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,01 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,13 (t, J = 8,4 Гц, 2H).

Пример 72. Получение соединений (S)-N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т366-S) и (R)-N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т366-R)



1. Получение соединения 2-амино-2-(3,5-дифторфенил)уксусной кислоты (Т366-1).

Хлорид аммония (4,89 г) и цианид натрия (4,94 г) растворяли в водном растворе аммиака (66 мл) при 0°C, и медленно по каплям добавляли раствор 3,5-дифторбензальдегида (13,00 г) в абсолютном метаноле (130 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали путем ротационного упаривания с удалением метанола и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт растворяли в соляной кислоте (6н., 200 мл), и полученную смесь нагревали до 115°C и проводили реакцию в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали соединение Т366-1 в виде масла желтого цвета (15,00 г, неочищенный продукт). М [M+H]⁺ = 187,9.

2. Получение соединения 2-((трет-бутоксикарбонил)-амино)-2-(3,5-дифторфенил)уксусной кислоты (Т366-2).

Соединение Т366-1 (15,00 г) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия при 0°C для доведения pH до 14, после чего добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (19,24 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор гидросульфата калия для доведения pH до 4 и добавляли дихлорметан (50 мл×3) для экстракции. Органические

ские фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т366-2 в виде масла желтого цвета (6,00 г, неочищенный продукт). МС $[M+Na]^+$ = 310,0.

3. Получение соединения трет-бутил-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-карбамата (Т366-3).

Соединение Т366-2 (6,00 г) растворяли в безводном ДМФА (70 мл) и добавляли диметиламин (2 М, растворенный в ТГФ, 12,50 мл), НАТУ (11,91 г) и N,N-диизопропилэтиламин (10,80 г) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (2,5 г, петролейный эфир:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение Т366-3 в виде масла желтого цвета (5,00 г, выход 75,76%). МС $[M+Na]^+$ = 336,9.

4. Получение соединения 2-амино-2-(3,5-дифторфенил)-N,N-диметилацетамида (Т366-4).

Соединение Т366-3 (5,00 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (4 М, 10 мл) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор карбоната натрия при 0°C для доведения pH до 9 и добавляли дихлорметан (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т366-4 в виде масла желтого цвета (4,00 г, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+$ = 215,1.

5. Получение соединения 1-(3,5-дифторфенил)-N,N-диметилацетан-1,2-диамина (Т366-5).

В безводный тетрагидрофуран (20 мл) добавляли алюмогидрид лития (1,63 г) в атмосфере азота, и добавляли соединение Т366-4 (4,00 г) и пиридин (365,44 мг) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили с обратным холодильником в течение 8 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до 0°C и добавляли декагидрат сульфата натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т366-5 в виде масла желтого цвета (1,5 г, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+$ = 200,9.

6. Получение соединения 5-бром-N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т366-6).

Соединение Т366-5 (1,5 г) и соединение M001 (3,43 г) растворяли в безводном ДМФА (15 мл) и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,90 г). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 16 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (12 г, петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали соединение Т366-6 в виде маслянистой жидкости желтого цвета (1,0 г, выход 30,30%). МС $[M+H]^+$ = 442,9.

7. Получение соединения N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т366-7).

Соединение Т366-6 (1,0 г) растворяли в безводном 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли бис-(пинаколато)дифтор (1,72 г), ацетат калия (443,79 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (82,72 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 80:1), в результате чего получали соединение Т366-7 в виде масла желтого цвета (600 мг, выход 54,54%). МС $[M+H]^+$ = 489,9.

8. Получение соединения N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1-(2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т366-8).

4-Бром-3-фтор-1-(2-(триметилсилил)-этокси)метил-1H-пиразол (360 мг) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) и добавляли соединение Т366-7 (500 мг), карбонат калия (282 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (75 мг) в атмосфере азота. Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Затем реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (50 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 60:1), в результате чего получали соединение Т366-8 в виде масла

желтого цвета (200 мг, выход 33,90%). МС $[M+H]^+ = 577,6$.

9. Получение соединения N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т366).

Соединение Т366-8 (200 мг) растворяли в этаноле (2 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (4 М, 0,5 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение Т366 в виде твердого вещества белого цвета (80 мг, выход 51,61%). МС $[M+H]^+ = 447,7$.

10. Получение соединений (S)-N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т366-S) и (R)-N-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т366-R).

N-(1-(3,5-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-фтор-5-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (80 мг) подвергали хиральному разделению и собирали полученные продукты отдельно, концентрировали путем ротационного упаривания и лиофилизировали, в результате чего получали Т366-S (9,1 мг) и Т366-R (6,6 мг).

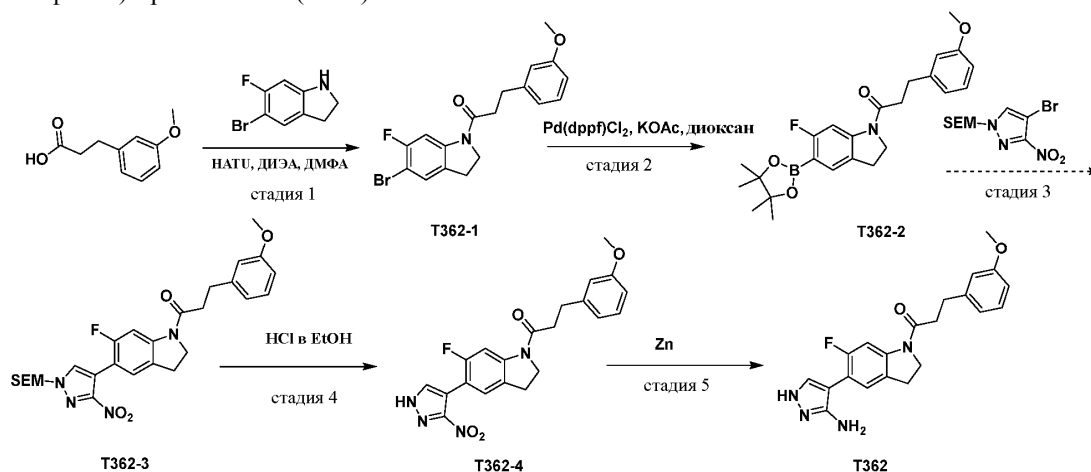
Т366-S: ЖХ-МС $[M+H]^+ = 447,7$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,78 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 - 7,02 (m, 2H), 6,86 (ddd, J = 9,1, 5,7, 2,3 Гц, 1H), 5,16 (dd, J = 10,7, 4,4 Гц, 1H), 4,21 - 4,07 (m, 2H), 3,23 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,67 (dd, J = 12,8, 4,2 Гц, 1H), 2,48 (s, 6H).

Т366-R: ЖХ-МС $[M+H]^+ = 447,7$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,63 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 5,29 - 5,21 (m, 1H), 4,18 - 4,05 (m, 2H), 3,22 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 6H).

Пример 101. Получение соединения 1-(5-(3-амино-1Н-пиразол-4-ил)-6-фториндолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362)



1. Получение соединения 1-(5-бром-6-фториндолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362-1).

3-(3-Метоксифенил)-пропионовую кислоту (1,0 г) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли 5-бром-6-фториндолин (1,3 г), НАТУ (3,1 г) и ДИЭА (2,1 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (1,2 г). ЖХ-МС $[M+H]^+ : 377,6/379,6$.

2. Получение соединения 1-(6-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362-2).

Соединение Т362-1 (1,0 г) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (1,0 г), Pd(dppf)Cl₂ (193 мг) и ацетат калия (778 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (10 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали маслянистую жидкость коричневого цвета (800 мг). МС $[M+H]^+ = 426,0$.

3. Получение соединения 1-(6-фтор-5-(3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол-4-

ил)-индолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362-3).

4-Бром-3-нитро-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразол (729 мг) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли соединение Т362-2 (800 мг), Pd(dppf)Cl₂ (137 мг) и карбонат калия (780 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (300 мг). МС [M+H]⁺ = 541,1.

4. Получение соединения 1-(6-фтор-5-(3-нитро-1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362-4).

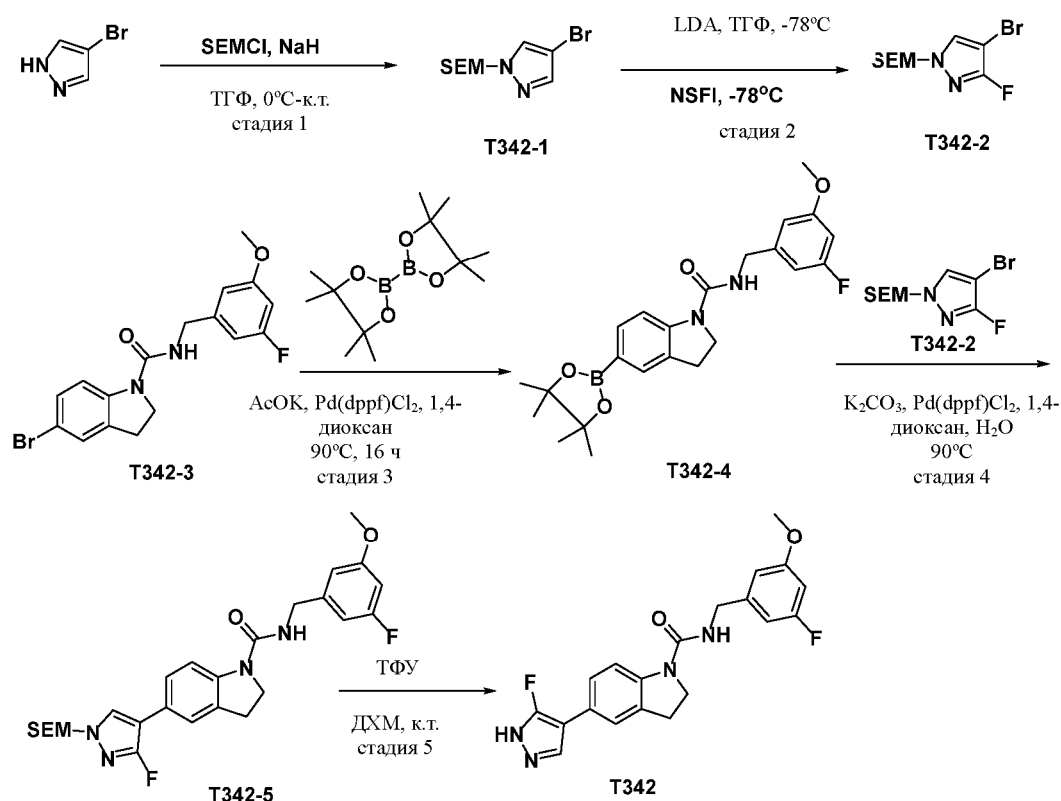
Соединение Т362-3 (150 мг) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (2 мл, массовая доля 33%). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор сразу применяли на следующей стадии без дальнейшей обработки. МС[M+H]⁺ = 411,0.

5. Получение соединения 1-(5-(3-амино-1Н-пиразол-4-ил)-6-фториндолин-1-ил)-3-(3-метоксифенил)-пропан-1-она (Т362).

К реакционному раствору, полученному на предыдущей стадии, при комнатной температуре добавляли порошок цинка (52 мг), и проводили реакцию полученной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (10 мг). МС [M+H]⁺ = 381,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,88-6,83 (m, 2H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 4,13 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,11 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 2H).

Пример 73. Получение соединения 5-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т342)



1. Получение соединения 4-бром-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразола (Т342-1).

4-Бром-1Н-пиразол (10,0 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл) в атмосфере азота и добавляли гидрид натрия (60%, 4,1 г) при 0°C. Реакцию полученной смеси проводили при 0°C в течение 30 мин, и затем добавляли 2-(триметилсилил)-этоксиметилхлорид (12,0 г). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли ледяную воду (100 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×2), сушили над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т342-1 в виде масла желтого цвета (13 г, неочищенный продукт).

^1H ЯМР (301 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 0,92 - 0,85 (m, 2H), 0,03 (s, 9H).

2. Получение соединения 4-бром-3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразола (Т342-2).

Соединение Т342-1 (10,0 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (50 мл) и по каплям добавляли диизопропиламид лития (2 М, в тетрагидрофуране, 36 мл) при -78°C в атмосфере азота. После того как добавление по каплям было завершено, реакцию полученной смеси проводили при -78°C в течение 1 ч, и затем по каплям добавляли N-фторбисбензолсульфонамид (22,7 г, растворенный в 50 мл безводного тетрагидрофурана). После того как добавление по каплям было завершено, реакцию полученной смеси проводили при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (60 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл \times 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25 г; элюент: петролейный эфир:этилацетат = 80:1), в результате чего получали соединение Т342-2 в виде масла желтого цвета (1,0 г, выход 9,4%). ^1H ЯМР (301 МГц, CDCl_3) δ 7,40 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 0,97 - 0,85 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

3. Получение соединения N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т342-4).

Соединение Т342-3 (170 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота и добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (144 мг), ацетат калия (90 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (17 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали соединение Т342-4 в виде масла желтого цвета (200 мг, неочищенный продукт). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 427,1$.

4. Получение соединения 5-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т342-5).

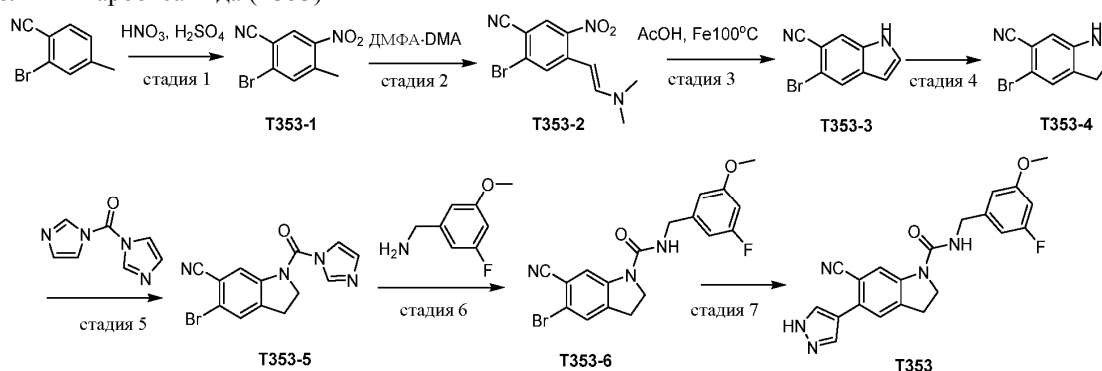
Соединение Т342-2 (150 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли соединение Т342-4 (260 мг), карбонат калия (140 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (37,2 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл) и добавляли этилацетат (20 мл \times 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали соединение Т342-5 в виде масла желтого цвета (100 мг, 38,24% выход). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 457,1$.

5. Получение соединения 5-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т342).

Соединение Т342-5 (100 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакцию полученной смеси проводили при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали соединение Т342 в виде твердого вещества белого цвета (3,5 мг, выход 4,7%). $\text{MS}[\text{M}+\text{H}]^+ = 385,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,86 - 7,83 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6,58 (dt, J = 10,8, 2,3 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,03 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,25 (t, J = 8,6 Гц, 2H).

Пример 74. Получение соединения 6-циано-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т353)



1. Получение соединения 2-бром-4-метил-5-нитробензонитрила (Т353-1).

2-бром-4-метилбензонитрил (10,00 г) растворяли в концентрированной серной кислоте (60 мл) и по каплям добавляли концентрированную азотную кислоту (20 мл) на ледяной бане. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор вливали в ледяную воду (150 мл). Полученную смесь фильтровали и промывали водой, и собирали осадок. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (9,50 г, выход 70%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 241,2$.

2. Получение соединения (E)-2-бром-4-(2-(диметиламино)винил)-5-нитробензонитрила (Т353-2).

Соединение Т353-1 (9,00 г) растворяли в N,N-диметилформамиде (80 мл) и добавляли N,N-диметилформамида диметилацеталь (11,11 г). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали твердое вещество желтовато-коричневого цвета (13,40 г, с содержанием продукта примерно 80%), и полученный неочищенный продукт сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 296,1$.

3. Получение соединения 5-бром-1H-индол-6-карбонитрила (Т353-3).

Соединение Т353-2 (11,00 г) растворяли в уксусной кислоте (50 мл) и добавляли порошок железа (34,24 г). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали с удалением порошка железа и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (30 мл) и добавляли этилацетат (50 мл×2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 8:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (1,40 г, выход 17%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 220,6$.

4. Получение соединения 5-броминдолин-6-карбонитрила (Т353-4).

Соединение Т353-3 (1,40 г) растворяли в дихлорметане (15 мл) и добавляли триэтилсилан (3,66 г) и трифторуксусную кислоту (7,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (25 мл) и добавляли этилацетат (20 мл×4) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 8:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (0,80 г, выход 51%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 223,1$.

5. Получение соединения 5-бром-1-(1H-имидазол-1-карбонил)-индолин-6-карбонитрила (Т353-5).

Соединение Т353-4 (300 мг) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и добавляли 1-[(имидазол-1-ил)-карбонил]-имидазол (326 мг) и 4-диметиламинопиридин (327 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (1,10 г). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 317,0$.

6. Получение соединения 5-бром-6-циано-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т353-6).

Т353-5 (1,10 г, неочищенный продукт) растворяли в безводном N,N-диметилформамиде (5 мл) и добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (0,42 г) и триэтиламин (0,48 г). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на

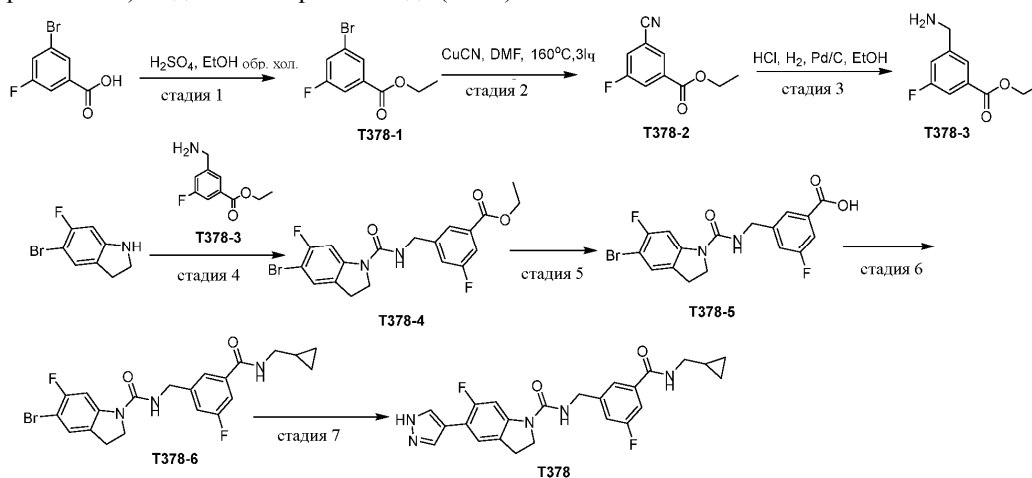
силикагеле (ПЭ/ЭА = 1:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (130 мг, выход 22%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 404,2.

7. Получение соединения 6-циано-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т353).

Соединение Т353-6 (100 мг) растворяли в 1-4 диоксане и воде (5/1, 7,2 мл) и добавляли трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил]-карбоксилат (148 мг), карбонат калия (104 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (18 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (10 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 50/1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (23 мг, выход 26%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 319,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,09 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,48 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 6,81 - 6,56 (m, 3H), 4,31 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,26 (t, J = 8,5 Гц, 2H).

Пример 75. Получение соединения N-(3-((циклопропилметил)карбамоил)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т378)



1. Получение соединения этил-3-бром-5-фторбензоата (Т378-1).

3-Бром-5-фторбензойную кислоту (3,0 г) растворяли в этаноле (30 мл) и добавляли концентрированную серную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (2,5 г, выход 74%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 246,9.

2. Получение соединения этил-3-циано-5-фторбензоата (Т378-2).

Соединение Т378-1 (2,5 г) растворяли в безводном ДМФА (25 мл) и добавляли цианид меди(I) (1,0 г). Полученную смесь нагревали до 160°C и проводили реакцию в течение 3 ч. Реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (1,2 г, выход 63%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 194,0.

3. Получение соединения этил-3-(аминометил)-5-фторбензоата (Т378-3).

Соединение Т378-2 (1,2 г) растворяли в этаноле (10 мл) и добавляли 5% Pd/C (240 мг) и концентрированную соляную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученное твердое вещество растворяли в дихлорметане (50 мл), после чего добавляли раствор карбоната натрия (20 мл, 2н.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, промывали водой (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (1,2 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 198,1.

4. Получение соединения этил-3-((5-бром-6-фториндолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)-5-фторбензоата (Т378-4)

5-Бром-6-фториндолин (500 мг) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота и добавляли 4-нитрофенилхлорат (698 мг) и пиридин (548 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли соединение Т378-3 (683 мг) и ДИЭА (894 мг), и проводили реакцию полученной смеси при 70°C в течение 12 ч. Добавляли воду (40 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (500 мг, выход 49%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 438,9.

5. Получение соединения 3-((5-бром-6-фториндолин-1-карбоксамидооксалиламино)метил)-5-фторбензойной кислоты (Т378-5).

Соединение Т378-4 (450 мг) растворяли в тетрагидрофуране/метаноле (1/1 = 10 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (2н., 3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл), доводили pH до 5-6 с помощью разбавленной соляной кислоты и подвергали экстракции этилацетатом (30 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (350 мг, выход 83%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 412,6.

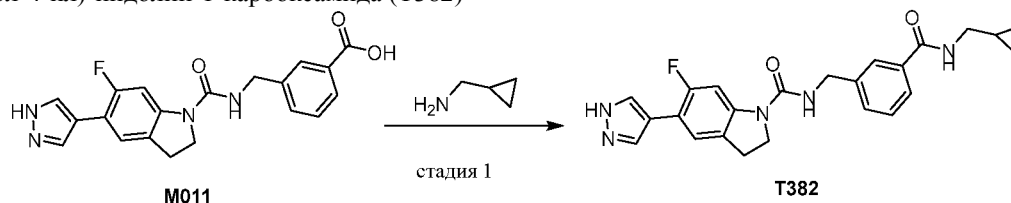
6. Получение соединения 5-бром-N-(3-((циклопропилметил)карбамоил)-5-фторбензил)-6-фториндолин-1-карбоксамида (Т378-6).

Соединение Т378-5 (350 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли НАТУ (646 мг) и ДИЭА (330 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли циклопропилметиламин (120 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали маслянистую жидкость желтого цвета (300 мг, выход 76%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 463,9. 7. Получение соединения N-(3-((циклопропилметил)карбамоил)-5-фторбензил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т378)

Соединение Т378-6 (150 мг) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) в атмосфере азота и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (142 мг), Pd(dppf)Cl₂ (23 мг) и карбонат калия (132 мг). Реакцию полученной смеси проводили в течение ночи при 90°C. Реакционный раствор разбавляли водой (25 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (11,5 мг). МС [M/2+H]⁺ = 452,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,65 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,62 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,45 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,03 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,19-3,11 (m, 4H), 1,12-0,85 (m, 1H), 0,55-0,35 (m, 2H), 0,32-0,10 (m, 2H).

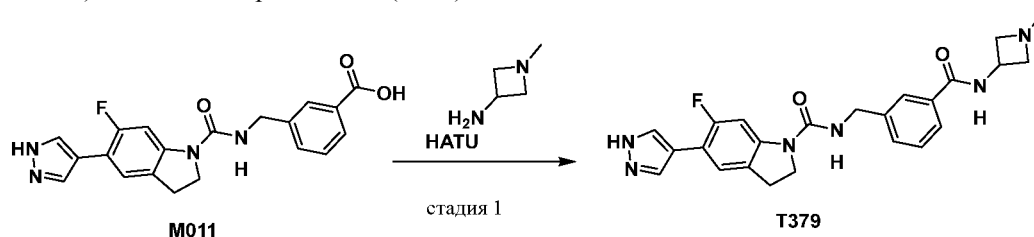
Пример 76. Получение соединения N-(3-((циклопропилметил)карбамоил)бензил)-6-фтор-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т382)



M011 (200 мг, неочищенный продукт) растворяли в ДМФА (8 мл) и добавляли НАТУ (214 мг) и ДИЭА (205 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, и затем добавляли циклопропилметиламин (27 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (34,6 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 434,0.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,55 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 4,39 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,02 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 1,09 - 0,98 (m, 1H), 0,46 - 0,39 (m, 2H), 0,26 - 0,16 (m, 2H).

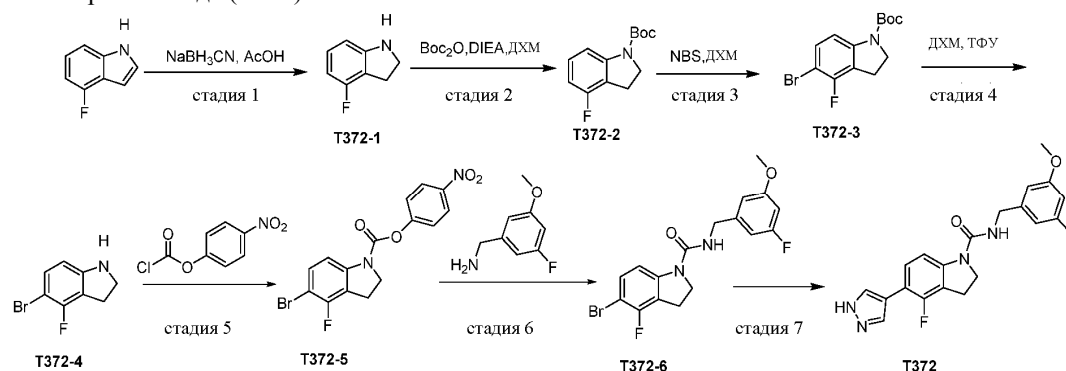
Пример 77. Получение соединения 6-фтор-N-(3-((1-метилазетидин-3-ил)карбамоил)бензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т379)



M011 (200 мг, неочищенный продукт) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли HATU (302 мг) и ДИЭА (205 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере азота, и затем добавляли 1-метилазетидин-3-амин (68 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли воду (30 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали желтую маслянистую жидкость (15,9 мг). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449,1.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,97 - 7,85 (m, 3H), 7,77 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,53 - 7,44 (m, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,68-4,60 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 4,07 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 3,24 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 3,03 (d, J = 18,0 Гц, 3H).

Пример 78. Получение соединения 4-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамида (Т372)



1. Получение соединения 4-фториндолина (Т372-1).

4-фтор-1H-индол (7,00 г) растворяли в ледяной уксусной кислоте (50 мл) и порциями добавляли цианоборгидрид натрия (10,09 г) на ледяной бане в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для доведения pH до 10, и добавляли этилацетат (30 мл×5) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 8:1), в результате чего получали бесцветное масло (3,00 г, выход 38%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 138,2.

2. Получение соединения трет-бутил-4-фториндолин-1-карбоксилата (Т372-2).

Соединение Т372-1 (2,00 г) растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли ВОС-ангидрид (3,19 г), N,N-диизопропилэтиламин (5,66 г) и 4-диметиламинопиридин (178 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 10:1), в результате чего получали бесцветное масло (3,00 г, выход 77%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 238,2.

3. Получение соединения трет-бутил-5-бром-4-фториндолин-1-карбоксилата (Т372-3).

Соединение Т372-2 (500 мг) растворяли в безводном ДХМ (15 мл) и порциями добавляли N-бромсукцинимид (449 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для доведения pH до примерно 10 и добавляли дихлорметан (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА =

20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (470 мг, выход 64%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 316,1$.

4. Получение соединения 5-бром-4-фториндолина (Т372-4).

Соединение Т372-3 (470 мг) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (50 мл), промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (280 мг, выход 86,9%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 216,1$.

5. Получение соединения п-нитрофенил-5-бром-4-фтор-2,3-индолин-1-карбоксилата (Т372-5).

Соединение Т372-4 (220 мг) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (308 мг) и пиридин (403 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (880 мг, неочищенный продукт с содержанием продукта примерно 40%), и полученный неочищенный продукт сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 380,9$.

6. Получение соединения 5-бром-4-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-индолин-1-карбоксамид (Т372-6).

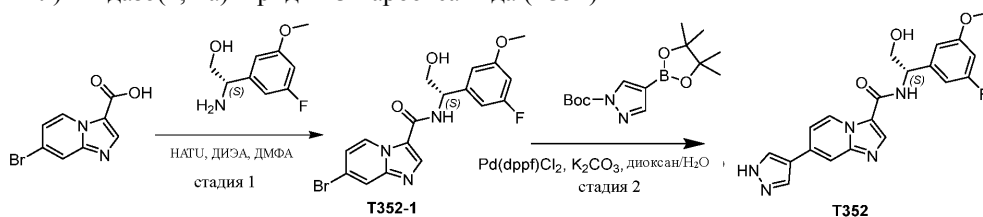
Соединение Т372-5 (880 мг, неочищенный продукт) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) и добавляли (3-фтор-5-метоксифенил)метиламин (427 мг). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/2), в результате чего получали вещество грязно-белого цвета (200 мг, выход 55%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 397,0$.

7. Получение соединения 4-фтор-N-(3-фтор-5-метоксибензил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т372).

Соединение Т372-6 (200 мг) растворяли в 1-4 диоксане и воде (5/1, 3,6 мл) и добавляли трет-бутил-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил]-карбоксилат (221 мг), карбонат калия (207 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (36,7 мг). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционный раствор разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (15 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (15 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1/3), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (70 мг, выход 33%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 385,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 6,78 - 6,66 (m, 3H), 4,30 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 4,05 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,21 (t, J = 8,3 Гц, 2H).

Пример 79. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-4-ил)имидазо(1,2-а)пиридин-3-карбоксамид (Т352)



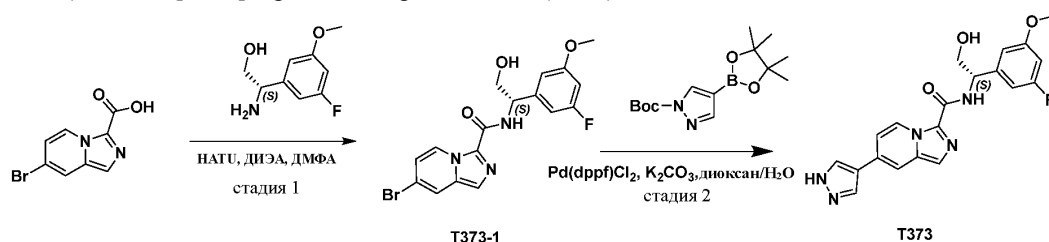
1. Получение соединения (S)-7-бром-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)имидазо(1,2-а)пиридин-3-карбоксамид (Т352-1).

7-бромимидазо(1,2-а)пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг) и HATU (353 мг) растворяли в ДМФА (3 мл) в атмосфере азота и добавляли ДИЭА (320 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли (2S)-2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этанола гидрохлорид (151 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (20 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан: метанол = 20:1), в результате чего получали твердое вещество белого цвета (230 мг, выход 89,9%). МС $(M+H)^+ = 408,1$.

2. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-карбоксамида (Т352).

Соединение Т352-1 (190 мг), трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил)карбоксилат (206 мг), карбонат калия (257 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (34 мг) растворяли в диоксане и воде (5:1, 5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) и затем очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (70 мг, выход 37,5%). МС (M+H)⁺ = 396,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,14 (s, 1H), 9,33 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 7,3, 1,7 Гц, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,71 (dt, J = 11,0, 2,2 Гц, 1H), 5,10 (dd, J = 14,1, 7,3 Гц, 1H), 5,03 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,74 - 3,65 (m, 2H).

Пример 80. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (Т373)



1. Получение соединения (S)-7-бром-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)имидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (Т373-1).

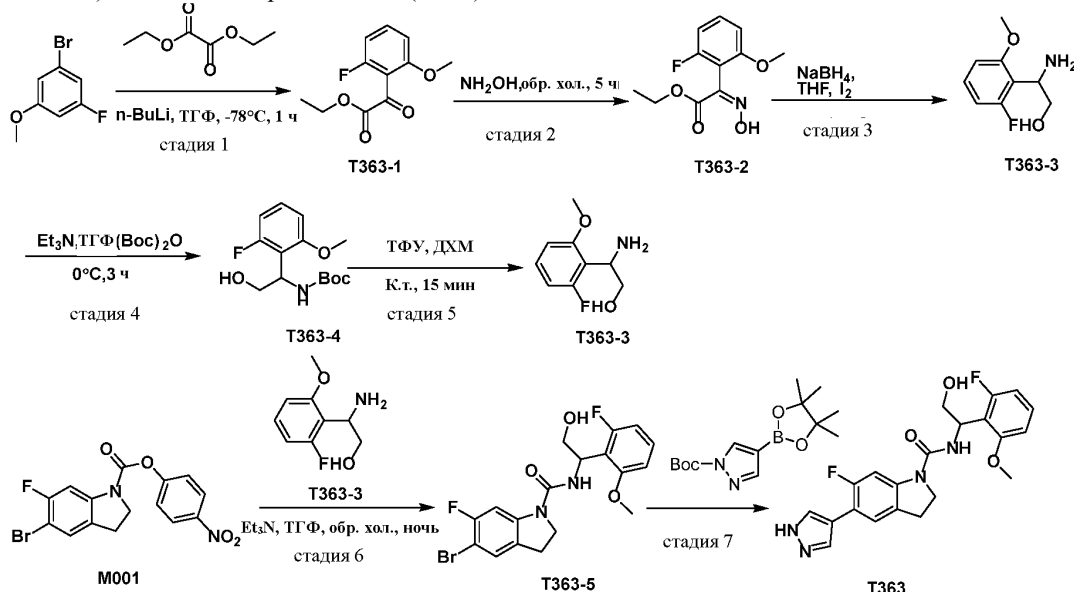
7-Бромимидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоновую кислоту (150 мг) и HATU (353 мг) растворяли в ДМФА (3 мл) в атмосфере азота и добавляли ДИЭА (320 мг). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли (2S)-2-амино-2-(3-фтор-5-метоксифенил)-этанола гидрохлорид (151 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (250 мг, выход 96,5%). МС (M+H)⁺ = 408,1.

2. Получение соединения (S)-N-(1-(3-фтор-5-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-7-(1H-пиразол-4-ил)имидазо[1,5-a]пиридин-3-карбоксамида (Т373).

Соединение Т373-1 (250 мг), трет-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-пиразол-1-ил)карбоксилат (270 мг), карбонат калия (337 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (45 мг) растворяли в диоксане и воде (5:1, 5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакционный раствор сразу концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) и затем очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (97 мг, выход 39,2%). МС (M+H)⁺ = 396,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,29 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 6,70 (dt, J = 11,0, 2,3 Гц, 1H), 5,05 (dd, J = 13,8, 6,5 Гц, 1H), 3,84-3,69 (m, 5H).

Пример 81. Получение соединения 6-фтор-N-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1H-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т363)



1. Получение соединения этил-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-оксоацетата (Т363-1).

1-Бром-3-фтор-5-метоксифенил (20,0 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (200 мл). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и затем медленно по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития/тетрагидрофурана (2,4 н., 41 мл). После того как добавление по каплям было завершено, полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при -78°C , и затем по каплям добавляли диэтилоксалат (17,1 г). Полученную смесь медленно нагревали до 0°C и проводили реакцию в течение 1 ч при 0°C . Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (150 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (150 мл \times 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (100 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40 г, петroleйный эфир:этилацетат = 4:1), в результате чего получали продукт Т363-1 (3,8 г, выход 16,9%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 153,0.

2. Получение соединения этил-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-(гидроксиимино)-ацетата (Т363-2).

Соединение Т363-1 (3,8 г) и гидрохлорид гидросиламина (1,4 г) растворяли в абсолютном этаноле (50 мл), и полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (40 мл \times 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 10:1), в результате чего получали соединение Т363-2 (3,0 г, выход 66,6%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242,1.

3. Получение соединения 2-амино-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-этан-1-ола (Т363-3).

Рацемат соединения Т363-2 (2,80 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Добавляли боргидрид натрия (1,76 г) и затем по каплям добавляли раствор йода (5,89 г) в безводном тетрагидрофуране (50 мл). После завершения добавления по каплям полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После того как детектировали завершение реакции с помощью ТСХ, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (40 мл), чтобы остановить реакцию, и полученную смесь фильтровали. Фильтрат доводили до значения рН 11 с помощью насыщенного водного раствора карбоната натрия и подвергали экстракции дихлорметаном (40 мл \times 8). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали Т363-3 в виде масла светло-желтого цвета (3,00 г, неочищенный продукт), которое сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186,0.

4. Получение соединения трет-бутил-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-карбамата (Т363-4).

Соединение Т363-3 (3,00 г) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли триэтиламин (3,27 г) и Вос-ангидрид (3,54 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл \times 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл \times 3),

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 50:1), в результате чего получали продукт Т363-4 (600 мг, выход 30,7%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 286,0.

5. Выделение и очистка соединения 2-амино-2-(2-фтор-6-метоксифенил)-этан-1-ола (Т363-3).

Соединение Т363-4 (600 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл) и затем добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия (15 мл) и добавляли дихлорметан (20 мл×8) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали Т363-3 в виде масла светло-желтого цвета (310 мг, неочищенный продукт, выход 79,7%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 186,0.

6. Получение соединения 5-бром-6-фтор-N-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-индолин-1-карбоксамид (Т363-5).

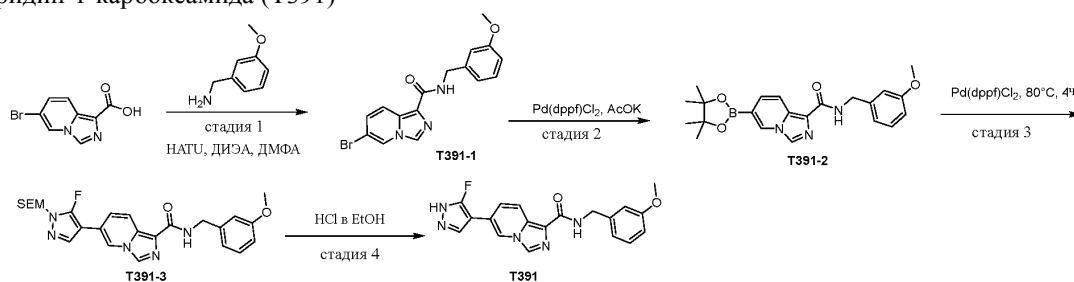
Соединение М001 (150 мг) растворяли в безводном тетрагидрофуране (5 мл) и добавляли соединение Т363-3 (80 мг) и триэтиламин (118 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи с обратным холодильником. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы остановить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл×3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 20:1), в результате чего получали указанный продукт (80 мг, чистый продукт, выход 48,0%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 426,9.

7. Получение соединения 6-фтор-N-(1-(2-фтор-6-метоксифенил)-2-гидроксиэтил)-5-(1Н-пиразол-4-ил)-индолин-1-карбоксамид (Т363).

Соединение Т363-5 (80 мг), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат (72 мг), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (24 мг) и карбонат калия (66 мг) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл), и полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1) и лиофилизировали, в результате чего получали указанный продукт (12,5 мг, очищенный продукт, выход 15,3%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 414,9.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,94 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,58 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 4,93 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 4,12 (q, J = 8,9 Гц, 1H), 3,91 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,59 (d, J = 11,8, 5,5 Гц, 1H), 3,14 (t, J = 8,7 Гц, 2H).

Пример 82. Получение соединения 6-(5-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)имидазо(1,5-а)пиридин-1-карбоксамид (Т391)



1. Получение 6-бром-N-(3-метоксибензил)имидазо(1,5-а)пиридин-1-карбоксамид (Т391-1).

6-Бромимидазо(1,5-а)пиридин-1-карбоновую кислоту (1000 мг) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и добавляли NaHCO₃ (2051 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (2144 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли (3-метоксифенил)метиламин (740 мг), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и добавляли этилацетат (10 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали Т391-1 в виде твердого вещества желтого цвета (900 мг, выход 59,62%). МС (M+H)⁺ = 361,9.

2. Получение N-(3-метоксибензил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо(1,5-а)пиридин-1-карбоксамид (Т391-2).

Т391-1 (900 мг) растворяли в безводном 1,4-диоксане (15 мл) в атмосфере азота и добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1269 мг), ацетат калия (736 мг) и [1,1'-бис-

(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (183 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали Т391-2 в виде масла коричневого цвета (1000 мг, неочищенный продукт, выход 97,29%). МС (M+H)⁺ = 408,1.

3. Получение 6-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)имидазо(1,5-a)пиридин-1-карбоксамид (Т391-3).

Т391-2 (900 мг) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли N-(3-метоксибензил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-индолин-1-карбоксамид (720 мг), карбонат калия (611 мг) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (162 мг). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (30 мл), и затем добавляли этилацетат (30 мл×3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат = 2:1), в результате чего получали Т391-3 (210 мг, выход 18,94%). МС (M+H)⁺ = 496,0.

4. Получение 6-(5-фтор-1H-пиразол-4-ил)-N-(3-метоксибензил)имидазо(1,5-a)пиридин-1-карбоксамид (Т391).

Т391-3 (200 мг) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли концентрированную соляную кислоту (1 мл). Реакцию полученной смеси проводили при 80°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционный раствор сразу концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью жидкофазной хроматографии высокого давления, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (71,5 мг, выход 50,22%). МС (M+H)⁺ = 366,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,77 (s, 1H), 8,67 - 8,59 (m, 2H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 9,5, 1,3 Гц, 1H), 7,22 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,2, 1,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 3,72 (s, 3H).

Анализ биологической активности.

В некоторых вариантах реализации обнаружено, что соединения согласно настоящему раскрытию обуславливают ингибирование киназы, в частности, ингибирование киназы ROCK1 и/или ROCK2, *in vitro* и/или *in vivo*, что было определено с помощью способов, общепринятых в данной области техники. При этом также установлено, что соединения согласно настоящему раскрытию обладают низкой цитотоксичностью и хорошими фармакокинетическими свойствами, а также эксперименты показывают, что соединения согласно настоящему раскрытию обладают надлежащей метаболической стабильностью и являются перспективными в отношении применения в качестве лекарственных средств.

1. Оценка активности киназы ROCK2 *in vitro*.

Скрининг активности ROCK2. Активность ROCK2 определяли с помощью 96-луночного (Cisbio) флуорометрического анализа с временным разрешением. Анализ ROCK2 проводили в следующем буфере для анализа: 5 mM MgCl₂ (Sigma), 1 mM ДТТ (Sigma) и 1X буфер для киназы. Для разведения использовали буфер для киназы. В 96-луночный микропланшет добавляли 7,5 мкл киназы ROCK2 (Invitrogen, PV3759) для достижения конечной концентрации 0,4 нг/мкл, и затем добавляли 0,25 мкл исследуемого соединения (содержание ДМСО: 1% (объемная доля)). Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Чтобы начать реакцию, использовали буфер для киназы для смешивания АТФ (Aladdin) и меченного биотином субстрата STK-2. В микропланшет добавляли 7,5 мкл смешанного раствора для достижения конечных концентраций 6,739 мкМ и 1 мкМ. Полученную смесь инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. 5 мл буфера для детекции смешивали с меченым криплатом антителом к продукту STK, и затем необходимый объем полученной смеси смешивали с равным объемом меченного XL665 стрептавидина. В микропланшет добавляли 10 мкл полученной смеси, чтобы остановить реакцию. После дальнейшего инкубирования в течение примерно 1 ч микропланшет считывали на многофункциональном считывающем устройстве для микропланшетов Molecular Devices SpectraMax i3x. Буфер для киназы, меченный биотином субстрат STK-2, буфер для детекции, меченное криплатом антитело к продукту STK и меченный XL665 стрептавидин были взяты из набора HTRF KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000 тестов, 61GSTXLA).

2. Оценка селективности киназы ROCK1 *in vitro*.

Активность ROCK1 определяли с помощью 96-луночного (Cisbio) флуорометрического анализа с временным разрешением. Анализ ROCK1 проводили в следующем буфере для анализа: 5 mM MgCl₂ (Sigma), 1 mM ДТТ (Sigma) и 1X буфер для киназы. Для разведения использовали буфер для киназы. В 96-луночный микропланшет добавляли 7,5 мкл киназы ROCK1 (Invitrogen) для достижения конечной концентрации 0,4 нг/мкл, и затем добавляли 0,25 мкл исследуемого соединения (содержание ДМСО: 1%). Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Чтобы начать реакцию, также использовали буфер для киназы для смешивания АТФ (Aladdin) и меченного биотином суб-

страта STK-2. В микропланшет добавляли 7,5 мкл смешанного раствора для достижения конечных концентраций 3,53 мкМ и 1 мкМ. Полученную смесь инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре. 5 мл буфера для детекции смешивали с меченым криплатом антителом к продукту STK, и затем необходимый объем полученной смеси смешивали с равным объемом меченного XL665 стрептавидина. Добавляли 10 мкл полученной смеси для остановки реакции. После дальнейшего инкубирования в течение примерно 1 ч микропланшет считывали на многофункциональном считывающем устройстве для микропланшетов Molecular Devices SpectraMax i3x. Буфер для киназы, меченный биотином субстрат STK-2, буфер для детекции, меченное криплатом антитело к продукту STK и меченный XL665 стрептавидин были взяты из набора HTRF KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000 тестов, 61GSTXLA).

Биологический пример 1.

Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в экспериментах по оценке активности киназы *in vitro*, описанных выше, с целью определения ингибирующей активности каждого соединения в отношении ROCK1/2. Было обнаружено, что все соединения согласно настоящему раскрытию обладают высокой активностью, при этом в случае обеих киназ некоторые соединения имеют $IC_{50} < 10$ мкМ, некоторые соединения имеют $IC_{50} \leq 50$ нМ (уровень активности А), некоторые соединения имеют $IC_{50} > 50$ нМ и ≤ 500 нМ (уровень активности В), и некоторые соединения имеют $IC_{50} > 500$ нМ и ≤ 5 мкМ (уровень активности С).

Значения IC_{50} для репрезентативных соединений приведены ниже в табл. 1.

Примечание: (А: ≤ 50 нМ; В: > 50 нМ и ≤ 500 нМ; С: > 500 нМ и ≤ 5 мкМ).

Таблица 1

Ингибирование ROCK1 и ROCK2 соединениями согласно раскрытию

Соединение	IC ₅₀ для ROCK1	IC ₅₀ для ROCK2
T201	C	B
T202	A	A
T204	B	A
T205	B	A
T206	C	B
T207	A	A
T208	A	A
T209	B	B
T210	B	B
T211	A	A
T212	C	C
T213	A	A
T214	B	B
T215	C	C
T216	B	B
T217	B	B
T218	B	C
T219	A	A
T220	B	B
T221	B	B
T222	A	A
T223	A	A
T224	B	B
T225	A	A
T226	B	A
T227	A	A
T228	A	A
T229	A	A
T230	B	B
T231	A	A
T232	A	A
T233	A	A
T234	A	A
T235	A	A
T236	A	A
T237	A	A
T238	A	A
T239	A	A
T240	C	C
T241	B	B
T242	B	B
T243	C	C
T244	B	B
T245	B	B
T246	C	C

T247	B	B
T248	B	B
T249	C	C
T340	B	A
T341	A	A
T342	A	A
T343	C	B
T344	A	A
T345	B	A
T346	A	A
T347	A	A
T348	C	C
T349	C	C
T350	A	A
T351	A	A
T352	A	A
T353	C	B
T354	B	B
T355	A	A
T356	S: A R: B	S: A R: B
T357	A	A
T358	A	A
T359	B	A
T360	C	B
T361	B	A
T362	C	B
T363	-	B
T364	C	B
T365	B	A
T366	S: A R: C	S: A R: B
T367	A	A
T368	C	B
T369	A	A
T370	A	A
T371	A	A
T372	A	A
T373	A	A
T374	A	A
T375	B	A
T376	C	B
T377	A	A
T378	A	A
T379	A	A
T380	B	A

T381	A	A
T382	A	A
T383	C	C
T384	A	A
T385	B	A
T386	B	A
T387	A	A
T388	B	A
T389	A	A
T390	B	A
T391	A	A

Биологический пример 2. Анализ цитотоксичности *in vitro* для соединений, раскрытых в настоящем документе.

Анализ цитотоксичности *in vitro* для соединений, раскрытых в настоящем документе, проводили на клетках HepG2 с помощью метода с применением ССК-8. Собирали клетки HepG2 (Beina Bio) в логарифмической фазе роста, корректировали концентрацию суспензии клеток, и затем высевали клетки в 96-луночный планшет для культивирования клеток в концентрации 50000 клеток/лунку. Затем клетки инкубировали в течение ночи в инкубаторе для культур клеток (5%, 37°C), и при достижении 80-90% конфлюэнтности клеток после смены среды добавляли исследуемое соединение при каждом градиенте концентрации или носитель (ДМСО). Полученную смесь инкубировали в инкубаторе для культур клеток (5%, 37°C) в течение 48 ч. После обработки удаляли среду из планшета. Планшет дважды промывали ФСБ, добавляли рабочий раствор ССК-8 (Beutotime) в количестве 100 мкл на лунку, и затем инкубировали при 37°C в течение 1,5 ч в темноте. Для каждой лунки определяли оптическую плотность при длине волны 450 нм ($OP_{450\text{ нм}}$) с помощью считывающего устройства для микропланшетов, и проводили анализ и расчет значения CC_{50} для каждого соединения. Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в описанном выше эксперименте, и было обнаружено, что все соединения согласно настоящему раскрытию характеризуются высокой безопасностью, при этом значения CC_{50} для всех соединений составляют > 10 мкМ, некоторые предпочтительные соединения имеют $CC_{50} > 30$ мкМ, и более предпочтительные соединения имеют $CC_{50} > 50$ мкМ. Значения CC_{50} для репрезентативного соединения приведены ниже в табл. 2.

Таблица 2

Значения CC_{50} , полученные для соединений

Соединение	CC_{50} HepG2 (мкМ)
T202	>50
T203	>50
T204	>50
T205	>50
T356-R	>200
T346	45
T357	96
T361	>100
T345	40,8
T387	>100
T355	>100
T385	>100
T384	>100
T391	>100
T380	35,3

Биологический пример 3. Фармакокинетическое исследование соединений, раскрытых в настоящем документе, *in vivo* у мышей.

Мышей, не имеющих патогенной микрофлоры (specified pathogen free, SPF) (SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.), не кормили в течение ночи (без ограничения доступа к воде) после адаптивного кормления, после чего им вводили соединение согласно настоящему раскрытию путем внутрижелудочного введения и болюсной инъекции в хвостовую вену. После введения собирали плазму мышей в определенные моменты времени и определяли концентрацию соединения в плазме с помощью ЖХ-МС/МС (AB SCIEX Qtrap4500). Проводили статистический анализ и расчет (WinNonlin V5.2, Pharsight) фармакокинетических (ФК) параметров соединений для демонстрации фармакокинетических свойств соединений у мышей.

Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в описанном выше эксперименте, и результаты показали, что все соединения согласно настоящему раскрытию обладают хорошими фармакокинетическими свойствами у мышей и могут обеспечивать высокую степень воздействия *in vivo*, а также имеют высокую биодоступность при пероральном введении в низкой дозе, при этом биодоступность при пероральном введении для некоторых соединений составляет > 30% и биодоступность при пероральном введении для некоторых соединений составляет > 50%. В табл. 3 ниже приведены результаты эксперимента для репрезентативных соединений.

Таблица 3

Эксперимент по ФК соединений, описанных в настоящем документе, у мышей

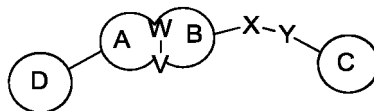
Соединение	Вводимая доза мг/кг	Путь введения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг/мл*ч)	Биодоступность при пероральном введении (%)
T201	3	П/о	95,5	175	42,4
		В/в	704	413	
T202	3	П/о	807	1570	90,3
		В/в	2339	1739	
T345	1	П/о	322	618	49,1
		В/в	977	1257	
T387	1	П/о	188	623	82,8
		В/в	492	753	
T238	3,4	П/о	2133	8875	84,6
		В/в	4940	10493	
T357	1	П/о	352	775	71,1
		В/в	811	1090	

В настоящем документе описание, включающее термин "один из вариантов реализации", "некоторые варианты реализации", "примеры", "конкретный пример", "некоторые примеры" или тому подобное, означает, что конкретный признак, структура, вещество или характеристика, описанные со ссылкой на вариант реализации или пример, включены по меньшей мере в один вариант реализации или пример настоящего изобретения. В настоящем документе схематические описания терминов, описанных выше, не обязательно относятся к одному и тому же варианту реализации или примеру. Кроме того, описанные конкретные признаки, вещества, структуры и другие характеристики могут быть надлежащим образом объединены в любом одном или более вариантах реализации или примерах. Помимо этого, различные варианты реализации или примеры и признаки различных вариантов реализации или примеров, описанные в настоящем документе, могут быть объединены специалистом в данной области техники в той степени, в которой они не противоречат друг другу.


Несмотря на то что выше проиллюстрированы и описаны примеры настоящего раскрытия, следует понимать, что приведенные выше примеры являются иллюстративными и не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее раскрытие, и что в приведенные выше примеры специалистами в данной области техники могут быть внесены изменения, модификации, замены и преобразования в пределах объема настоящего раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ


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



(I)

где в группе  кольцо A выбрано из фенила и 5-6-членного гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из N, O или S; кольцо B выбрано из морфолина, пирролила, пиперидинила и пирролидинила;

и кольцо B присоединено к группе X через атом азота, присутствующий в указанном кольце; и

группа  является незамещенной или необязательно замещенной одним, двумя или более R_{ab}; каждый W и V независимо представляет собой C или N; X представляет собой -C(=O)NR_x-;

Y представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_y: (C₁-C₂₀) алифатический углеводородный радикал;

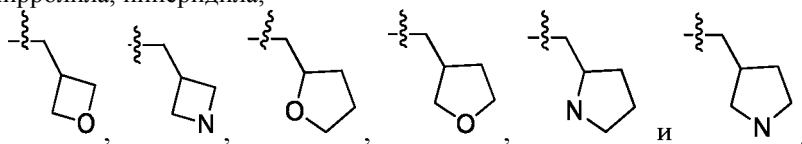
кольцо C представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c: фенил, пиридинил, пиазолил, имидазолил и бензимидазолил; кольцо D представляет собой приведенную ниже группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d: пиазолил, триазолил;

каждый R_y независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, =O и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: (C₁-C₂₀) алифатического углеводородного

3. Соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, изотопно меченное соединение, фармацевтически приемлемая соль по п.1,

где Y выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_y: метилена, этилидена, пропилидена;

каждый R_y независимо выбран из H, галогена, CN, OH, SH, =O и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, NH₂(CH₂)_m-, (CH₃)₂N(CH₂)_m-, CH₃NH(CH₂)_m-, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиририла, тетрагидрофуририла, пирролила, пиперидила,



где m выбран из 0, 1, 2 и 3;

каждый R независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R': 3-7-членного гетероциклила, содержащего один азот; где каждый R' независимо выбран из галогена и (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала;

каждый R_{ab} независимо выбран из H, галогена, CN и следующих групп, которые являются незамещенными или необязательно замещенными одним, двумя или более галогенами: метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил;

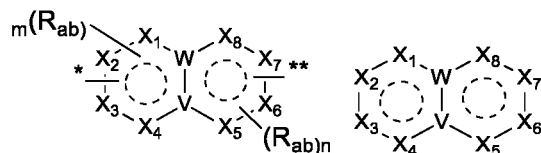
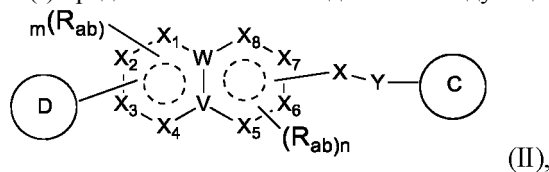
каждый R_c независимо выбран из H, галогена, -C(O)NR₁₁R₁₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R: метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентилокси, гексилокси, O(CH₂)_nO(CH₂)_mCH₃, NH₂(CH₂)_m-, (CH₃)₂N(CH₂)_m-, CH₃NH(CH₂)_m-, -(NH)_kC(O)NH₂, -(NH)_kC(O)NH(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)N(CH₃)(CH₂)_mCH₃, -(NH)_kC(O)(CH₂)_mCH₃, -OC(O)(CH₂)_mCH₃, -O(CH₂)_mC(=O)(CH₂)_m(NH)_kH, -C(O)O(CH₂)_mCH₃, где n выбрано из 1, 2 и 3; m выбрано из 0, 1, 2 и 3; k выбрано из 0 и 1; где каждый R независимо выбран из =O, галогена, CN, OH, SH, NH₂ и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R': 3-7-членного гетероциклила, содержащего один гетероатом, выбранный из азота и кислорода, (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, C₃₋₇ алициклического углеводородного радикала; где каждый R' независимо выбран из галогена и (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала; где R₁₁ и R₁₂ выбраны из H и C₃₋₇ алициклического углеводородного радикала;

каждый R_d независимо выбран из H, галогена, -NH₂ и (C₁-C₆) алифатического углеводородного радикала, который является незамещенным или необязательно замещенным одним, двумя или более галогенами.

4. Соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, изотопно меченное соединение, фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3, где каждый R_x независимо выбран из H и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более галогенами: метила, этила, пропила, бутила, пентила, гексила, винила, пропенила, бутенила, пентенила, гексенила, NH₂(CH₂)_m-, (CH₃)₂N(CH₂)_m-, CH₃NH(CH₂)_m-, оксетанила, азетидинила, тетрагидропиририла, тетрагидрофуририла, пирролила, пиперидила, где m выбран из 0, 1, 2 и 3.

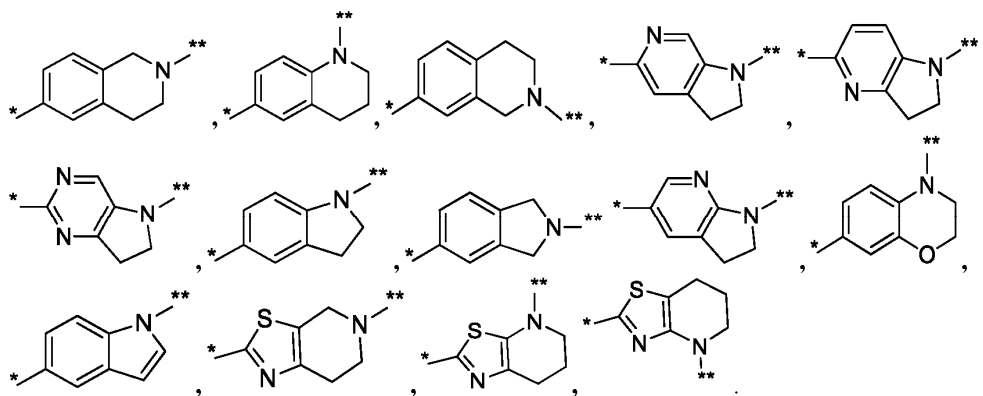
5. Соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, изотопно меченное соединение, фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-3,

где соединение формулы (I) представляет собой соединение следующей формулы (II):

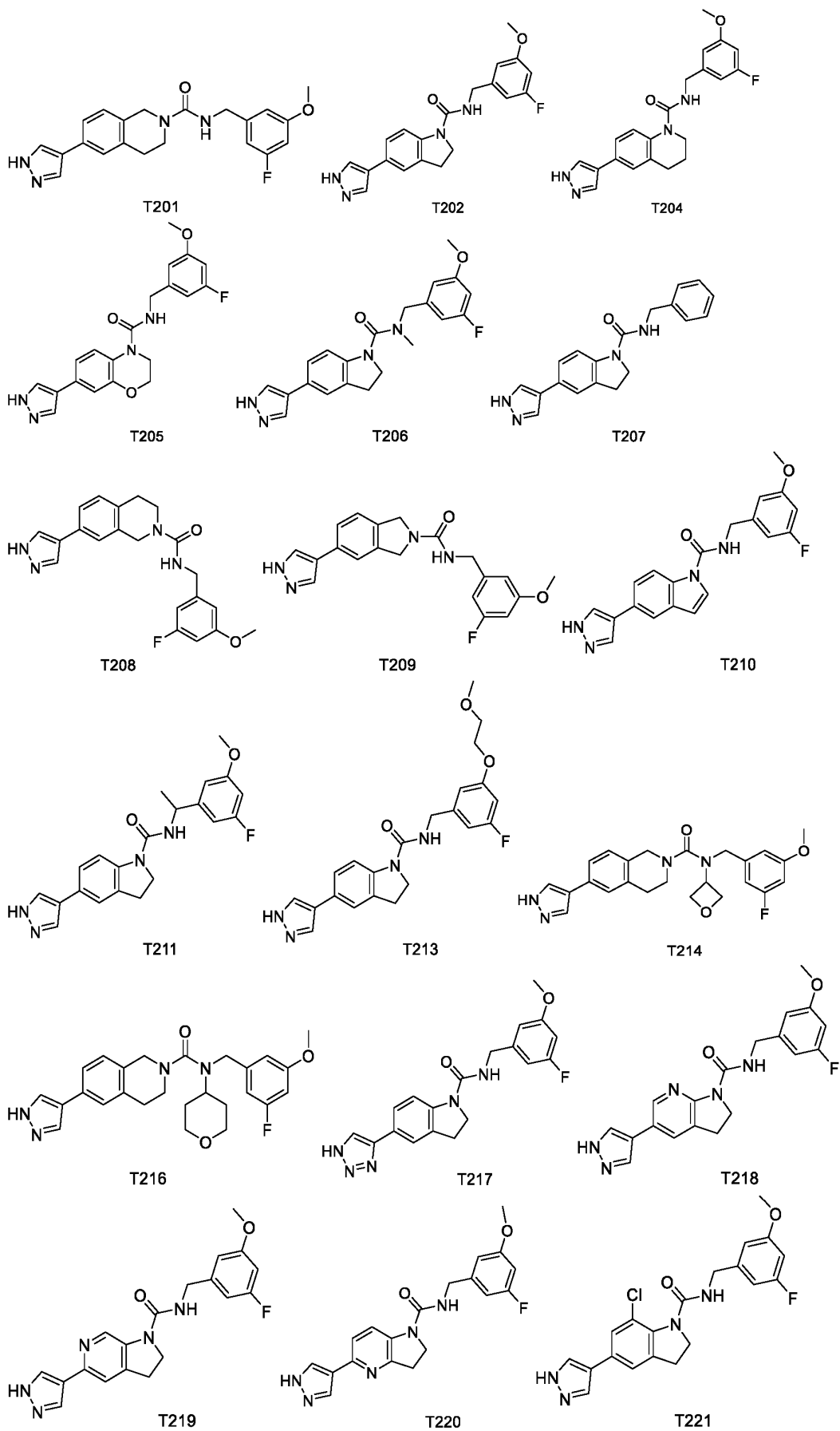


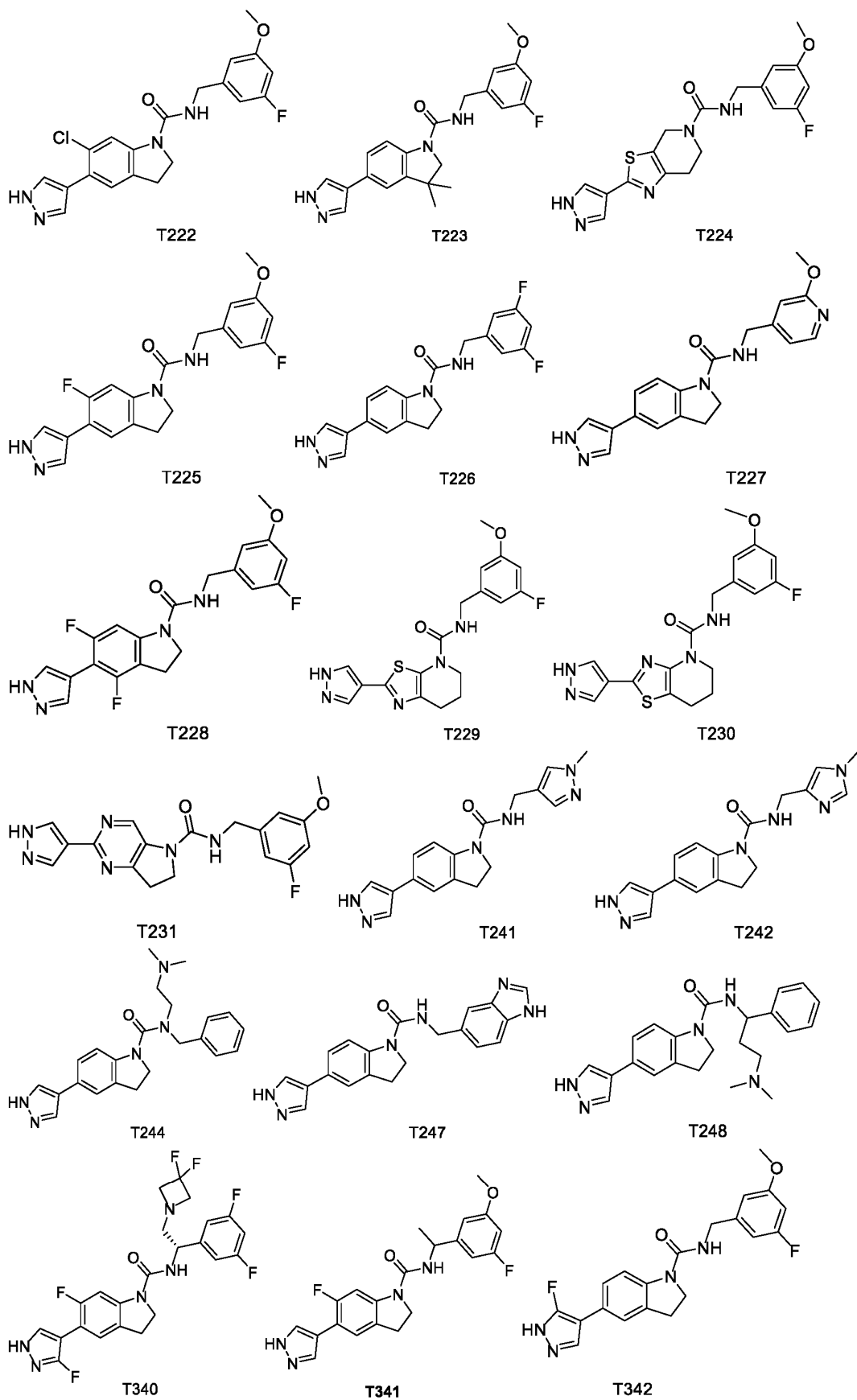
где в группе

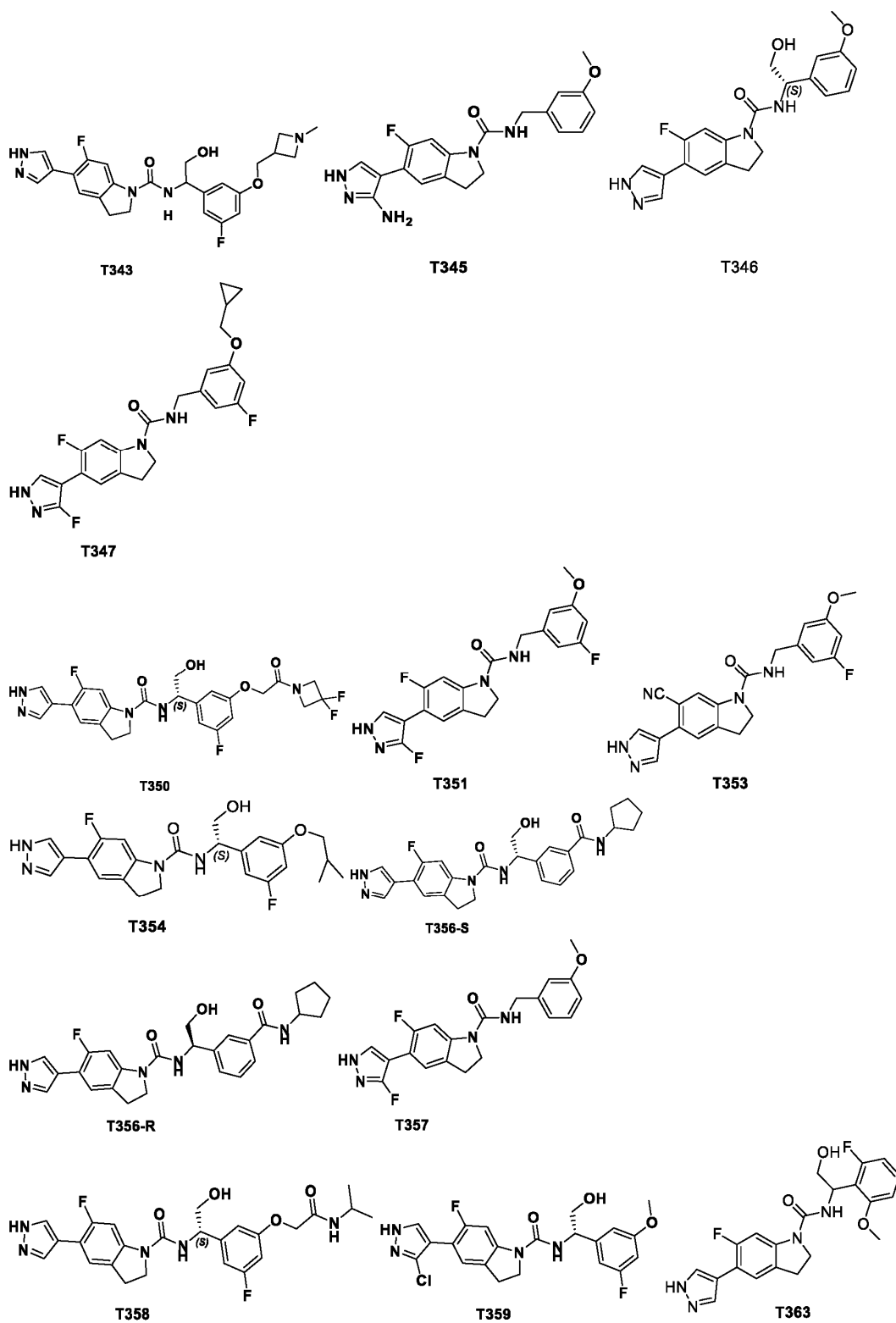
выбран из следующих структур:

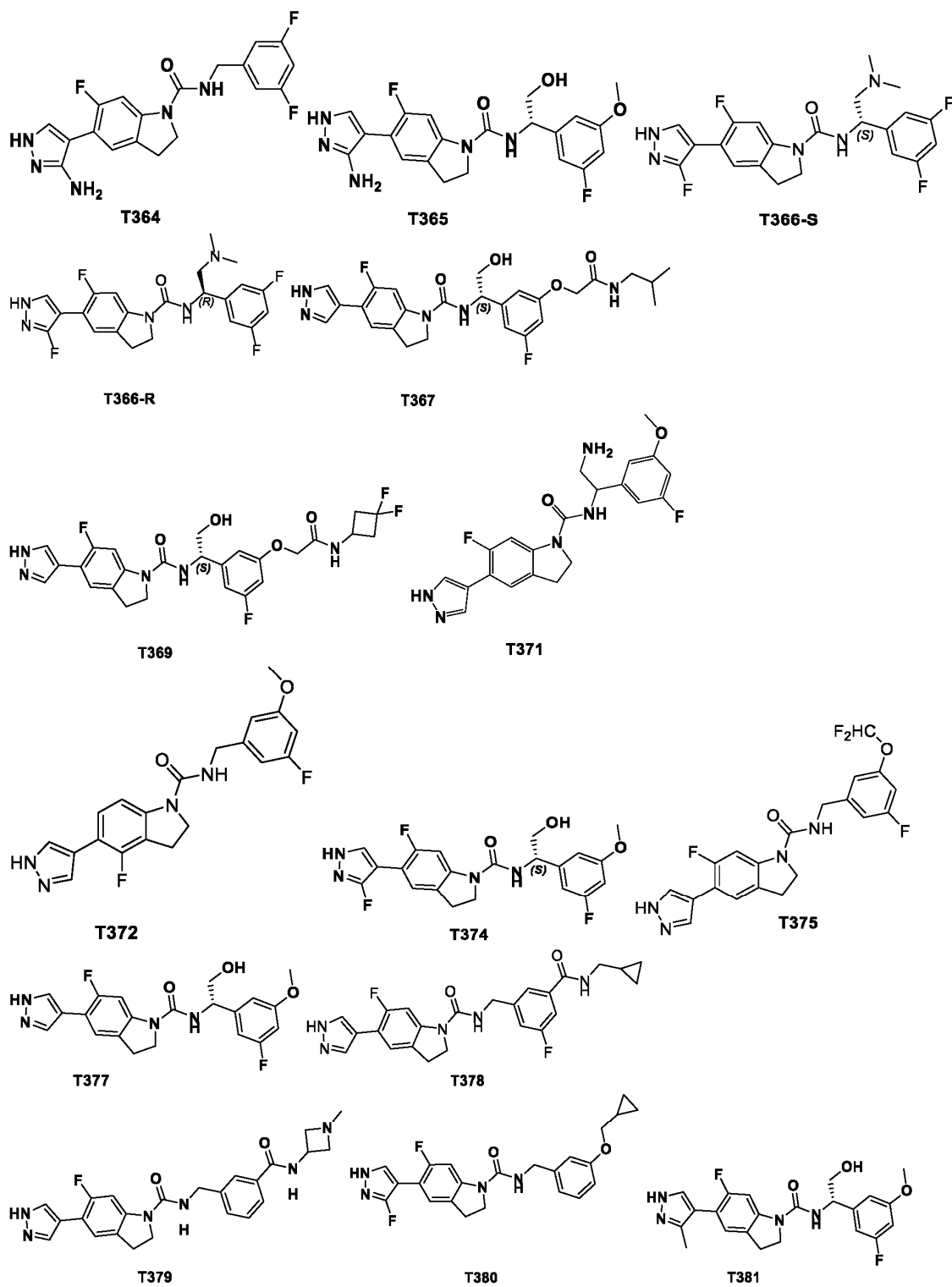


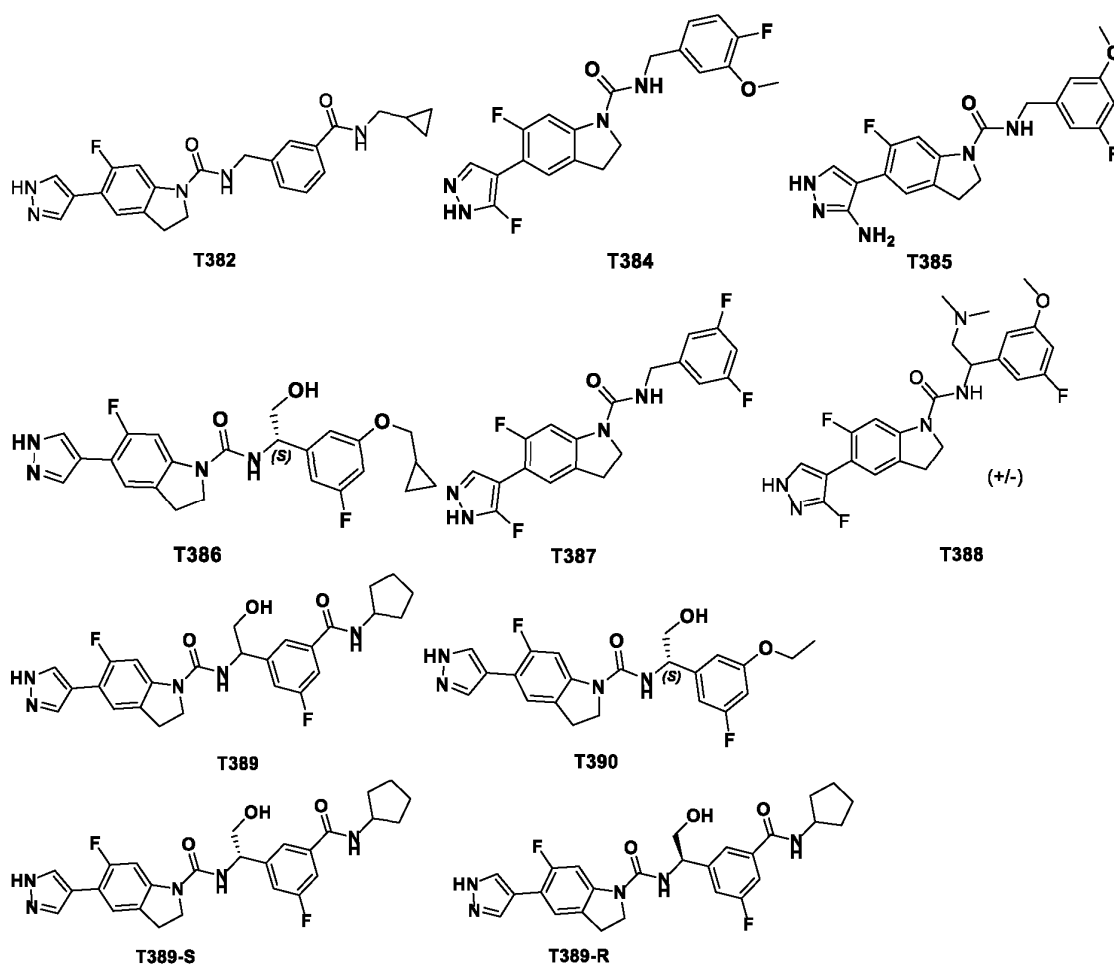
6. Соединение формулы (I) или его рацемат, стереоизомер, изотопно меченное соединение, фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-5, где соединение формулы (I) выбрано из следующих иллюстративных структур:



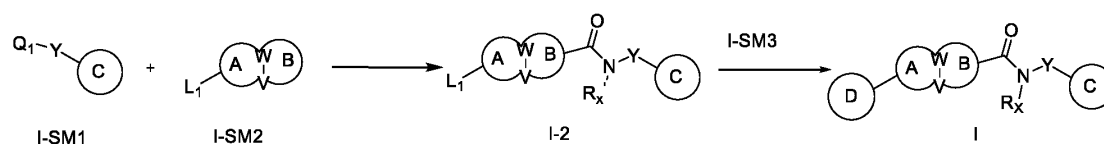








7. Способ получения соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, изотопно меченного соединения, фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5, включающий следующую схему: схема 1

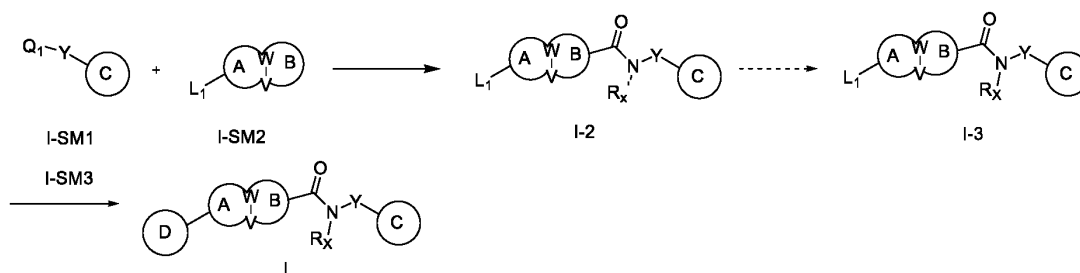


а1) приведение соединения I-SM1 во взаимодействие с соединением I-SM2 в щелочной среде с получением соединения I-2; и

а3) проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

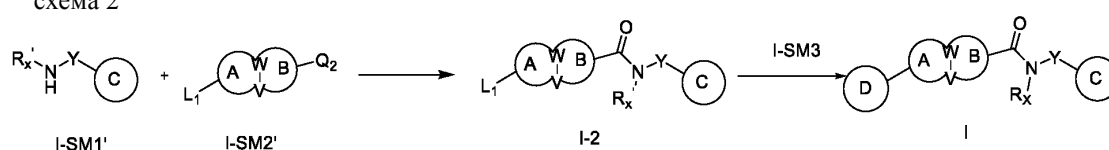
где кольцо A, кольцо B, кольцо C, кольцо D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I) по любому из пп.1-5; R_x' выбран из R_x и группы, которая может быть превращена в R_x ; L_1 выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, O, Br и I; группа Q1 представляет собой изоцианатную группу или $-N(R_x')$ -активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

8. Способ по п.7, дополнительно включающий стадию а2) проведения обработки соединения I-2 для получения производных R_x при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I согласно следующей схеме:



где кольцо А, кольцо В, кольцо С, кольцо D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I) по любому из пп.1-5; R_x представляет собой группу, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (a2); L₁ выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; группа Q1 представляет собой изоцианатную группу или -N(R_x')-активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

9. Способ получения соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, изотопно меченного соединения, фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5, включающий следующую схему:
схема 2

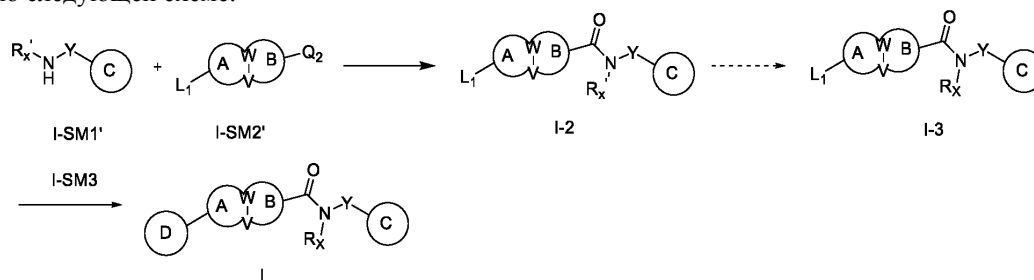


b1) приведение соединения I-SM1' во взаимодействие с соединением I-SM2' в щелочной среде с получением соединения I-2; и

b3) проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-2 и соединения I-SM3 с получением соединения I;

где кольцо А, кольцо В, кольцо С, кольцо D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I) по любому из пп.1-5; R_x выбран из R_x и группы, которая может быть превращена в R_x; L₁ выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; группа Q2 представляет собой активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

10. Способ по п.9, дополнительно включающий стадию b2) проведения обработки соединения I-2 для получения производных R_x при амидном атоме азота с получением соединения I-3; и проведение реакции сочетания Сузуки с участием соединения I-3 и соединения I-SM3 с получением соединения I согласно следующей схеме:



где кольцо А, кольцо В, кольцо С, кольцо D, W, V, Y и R_x определены согласно формуле (I) по любому из пп.1-5; R_x' представляет собой группу, которая может быть превращена в R_x на стадии получения производных (b2); L₁ выбран из галогена, и галоген может быть выбран из F, Cl, Br и I; группа Q2 представляет собой активную формиатную группу; соединение I-SM3 представляет собой борат, содержащий кольцевую группу D.

11. Применение по меньшей мере одного из соединения формулы (I) и его рацемата, стереоизомера, изотопно меченного соединения, фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6 для получения лекарственного средства, при этом указанное лекарственное средство применяют для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK.

12. Применение по п.11, где указанное лекарственное средство применяют для предотвращения или лечения следующих заболеваний: сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, неврологических заболеваний, фиброзных заболеваний, заболеваний глаз, опухолей, артериальных тромботических нарушений, лучевого поражения, респираторных заболеваний, и аутоиммунных заболеваний, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, ишемию головного мозга, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, нейрональную дегенерацию, заболевания с повреждением нервов, повреждение спинного моз-

га, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, повышение внутриглазного давления, астму, остеопороз, легочный фиброз (такой как идиопатический легочный фиброз), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, диализ почек, гломерулосклероз и воспаление при нейрональной дегенерации.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединения формулы (I) и его рацемата, стереоизомера, изотопно меченного соединения, фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-6.

14. Фармацевтическая композиция по п.13, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; предпочтительно вспомогательное вещество выбрано из по меньшей мере одного из следующих веществ: разрыхляющего вещества, способствующего скольжению вещества, смазывающего вещества, разбавителя, наполнителя, адгезивного вещества и красителя.

