

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491542 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.24

(22) Дата подачи заявки  
2023.01.13

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 213/64 (2006.01)  
C07F 5/02 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 31/18 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАИНДОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
КИНАЗЫ ERK

(31) 22305031.1

(32) 2022.01.14

(33) EP

(86) PCT/EP2023/050692

(87) WO 2023/135233 2023.07.20

(71) Заявитель:

АЖВ ДИСКАВЕРИ; ЭНСЭРМ  
(ЭНСТИТИО НАСЪОНАЛЬ ДЕ  
ЛЯ САНТЕ Э ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ  
МЕДИКАЛЬ); САНТР НАСЪОНАЛЬ  
ДЕ ЛЯ РЕШЕРШ СЪЯНТИФИК;  
ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ МОНПЕЛЬЕ (FR)

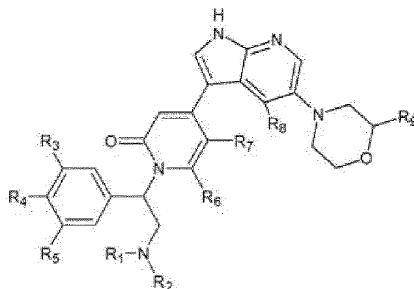
(72) Изобретатель:

Бори Седрик, Матье Лоик, Гишу Жан-  
Франсуа, Желэн Мюриель, Бьеши  
Орельен (FR)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



или одной из его фармацевтически приемлемых солей, особенно для применения в качестве ингибиторов активности киназы ERK, в частности активности ERK2.

A1

202491542

202491542

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580590EA/042

### ПРОИЗВОДНЫЕ АЗАИНДОЛА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ERK

#### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным азаиндола, которые являются ингибиторами киназ ERK (ERK1 и ERK2), к способу их получения и к их терапевтическому применению.

#### Уровень техники изобретения

Белок ERK принадлежит к пути RAS/RAF/MEK/ERK, который играет важную роль в клеточном цикле, пролиферации, росте и выживании клеток. Путь RAS/RAF/MEK/ERK активируется факторами роста через их рецепторную тирозинкиназу, что позволяет активировать ГТФазы RAS. В свою очередь, RAS активирует белки RAF. Затем RAF активирует MEK, который активирует ERK.

Наконец, это обеспечивает фосфорилирование многих субстратов, которые играют ключевую роль в метаболизме, синтезе белка, пролиферации и выживании клеток.

Мутации RAF приводят, в частности, к сверхактивации этого пути RAS/RAF/MEK/ERK и ответственны за 7% всех случаев рака у человека (*Davies et al., Nature. 2002; Garnett et al., Cancer Cell. 2004*).

Действительно, мутации RAF часто наблюдаются при меланоме (27-70%), раке щитовидной железы (36-53%), колоректальном раке (5-22%) и раке яичников (30%). Аналогично, мутации RAS встречаются почти в 30% случаев рака и присутствуют при раке поджелудочной железы (90%), раке легкого (35%), колоректальном раке (45%) и раке печени (30%) (*Downward, Nat. Rev. Cancer. 2003*).

Таким образом, белки пути RAS/RAF/MEK/ERK представляют собой мишени, представляющие интерес для лечения рака. Действительно, фармацевтические компании сосредоточились на вышележащих киназах (RAF, MEK).

Однако в конечном итоге резистентность появляется после текущего лечения ингибиторами RAF и MEK (*Lito et al., Nat. Med. 2013; Caunt et al., Nat. Rev. Cancer, 2015*).

Более того, большинство резистентностей к ингибиторам MEK или RAF индуцируют реактивацию ERK посредством различных механизмов, таких как мутация MEK, амплификация B-RAF, мутация C-RAF... (*Little et al., Oncogene. 2013*).

Кроме того, ингибирование RAF или MEK подавляет отрицательную обратную связь ERK, которая восстанавливает восходящую передачу сигнала и, наконец, активность ERK (*Lito et al., Nat. Med., 2013*).

Учитывая явления резистентности, возникшие после текущего лечения ингибиторами RAF и MEK, крайне важно разработать новые терапевтические методы лечения.

Помимо ключевой роли в гиперпролиферативных заболеваниях, передача сигнала по ERK также была описана как подразумеваемая при нейродегенеративных

расстройств, таких как болезни Паркинсона, Альцгеймера и Хантингтона (*Cheung et al., Sci. STKE. 2004; Bodai et al., Bioessays., 2012*), а также при воспалении, например, в патогенезе ревматоидного артрита (*Thalhamer et al., Rheumatology. 2008*).

Таким образом, настоящее изобретение относится к разработке ингибиторов ERK для лечения широкого спектра заболеваний.

Некоторые ингибиторы ERK уже описаны в предшествующем уровне техники. Так, в US 8697697 B2 описаны замещенные производные пиразола в качестве ингибиторов активности киназы ERK2.

Производные пирроло[2,3-b]пиразина также описаны как ингибиторы ERK в международной заявке на патент WO 2014/060395 A1, и производные азаиндола описаны как ингибиторы ERK в международной заявке на патент WO 2017/085230 A1.

Однако сохраняется потребность в эффективных соединениях, способных селективно ингибировать киназы ERK1 и/или ERK2.

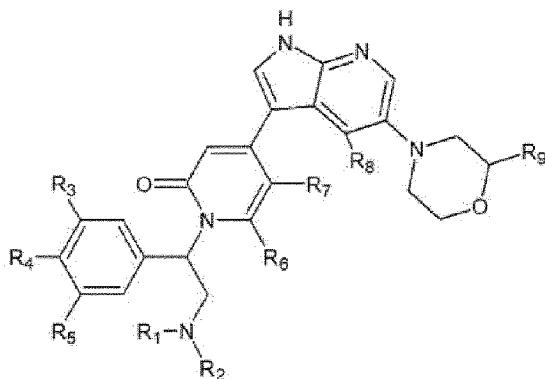
Настоящее изобретение конкретно относится к новым соединениям и их применению в качестве ингибиторов активности киназ ERK.

Соединения по настоящему изобретению представляют собой новые производные азаиндола, по меньшей мере, с повышенной антипролиферативной активностью.

Соединения по изобретению также характеризуются низкой токсичностью, высокой проницаемостью и селективностью ингибирования киназы.

В целом соединения по изобретению отличаются своими свойствами, подобными лекарственным средствам.

Первый объект изобретения относится к соединениям, соответствующим общей формуле (I):



(I)

где:

- R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу;
- R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильную группу или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппы и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильной группы;

или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> образуют вместе с атомом азота 3-6-членную гетероциклическую группу;

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил сам необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппой;

или одной из их фармацевтически приемлемых солей.

После обширного поиска кристаллической структуры ERK и структурного скрининга авторы изобретения установили, что эти новые производные азаиндола формулы (I) селективно нацелены на активные участки киназ ERK и действуют как эффективные ингибиторы активности киназ ERK, как показано в следующих примерах.

В значении настоящего изобретения «ингибитор киназы» предназначен для обозначения соединения, которое снижает или подавляет активность целевой киназы по сравнению с указанной активностью, определенной без указанного ингибитора.

В понимании изобретения термин «предотвратить» или «профилактика» в отношении события предназначен для обозначения снижения риска возникновения указанного события.

Как будет видно ниже, эти соединения полезны при лечении состояний или заболеваний, при которых модификация активности ERK будет иметь положительный терапевтический результат, в частности, рака.

Другой объект относится к способам получения соединений общей формулы (I).

Другой объект относится к соединениям общей формулы (I) для их применения, особенно в лекарственных препаратах или фармацевтических композициях.

Другой объект относится к соединениям по изобретению для применения в качестве ингибиторов активности киназ ERK, в частности, для применения в качестве ингибиторов активности киназ ERK1 и/или ERK2.

#### Сокращения и определения

В контексте настоящего изобретения используются следующие сокращения и эмпирические формулы:

АТФ - аденозин-5'-трифосфат

Brij-35 - Додecilовый эфир полиоксиэтиленгликоля

Вос - трет-бутилоксикарбонил

Bs - брозил

Колонка C18 - колонка C18 с обращенной фазой

СМС - Карбоксиметилцеллюлоза

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - Карбонат цезия

DABCO - 1,4-Диазабицикло[2.2.2]октан

DEA - *N, N*-диизопропилэтиламин

DMF - Диметилформамид

DMEM - среда Игла, модифицированная по Дульбекко

DMSO - Диметилсульфоксид

°C - Градус Цельсия

DCM - Дихлорметан  
 э.и. - энантиомерный избыток  
 EGTA - Эгтазовая кислота  
 экв. - Эквивалент  
 Et<sub>3</sub>N - Триэтиламин  
 Et<sub>2</sub>O - Диэтиловый эфир  
 EtOAc - Этилацетат  
 EtOH - Этанол  
 FBS - Фетальная бычья сыворотка  
 г - грамм (граммы)  
 ч - час(часы)  
 HBSS - сбалансированный солевой раствор Хэнкса  
 HCl - Хлористоводородная кислота  
 H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> - Муравьиная кислота  
 HEPES - (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота  
 hERG - ген специфических калиевых каналов сердца человека  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография  
 IPA - изопропанол  
 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - Карбонат калия  
 LC/MS - Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия  
 LiAlH<sub>4</sub> - Литий-алюминийгидрид  
 LiHMDS - Бис(триметилсилил)амид лития  
 М - Моль(моли) на литр  
 MeCN - Ацетонитрил  
 MeOH - Метанол  
 MeTHF - 2-Метилтетрагидрофуран  
 мг - Миллиграмм(миллиграммы)  
 МН<sup>+</sup> - Псевдомолекулярный ион (режим положительного иона в масс-спектрометрии)  
 МГц - Мегагерц  
 Ms - Мезил  
 мкл - Микролитр(микролитры)  
 мл - Миллилитр(миллилитры)  
 ммоль - Миллимоль(миллимоли)  
 моль - Моль(моли)  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - Карбонат натрия  
 NaHCO<sub>3</sub> - Гидрокарбонат натрия  
 NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub> - Гипофосфит натрия  
 NaOH - Гидроксид натрия  
 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> - Сульфат натрия

$\text{NH}_4\text{Cl}$  - Хлорид аммония

Ni Ренея - никель Ренея

ЯМР - ядерный магнитный резонанс

Ns - Нозил

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  - Бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид

PG - защитная группа

RuPhos - 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил

RuPhos Pd G2 - Хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)

SDS - Додecilсульфат натрия

TBAF - Тетрабутиламмоний фторид

tBuONa - Трет-бутоксид натрия

TEA - Триэтиламин

Tf - Трифлил

THF - Тетрагидрофуран

TIPS - Триизопропилсилил

TMS - Триметилсилил

Ts - Тозил

В контексте настоящего изобретения применяются следующие определения:

- атом галогена: атом фтора, хлора, брома или йода. Атомы галогена могут быть более конкретно выбраны из атомов хлора и фтора.

-  $\text{C}_t\text{-C}_z$ : цепь на основе углерода, возможно содержащая от  $t$  до  $z$  атомов углерода, в которой  $t$  и  $z$  могут принимать значения от 1 до 10; например,  $\text{C}_1\text{-C}_3$  представляет собой углеродную цепь, возможно, содержащую от 1 до 3 атомов углерода.

- алкил: линейная или разветвленная насыщенная алифатическая группа, в частности содержащая от 1 до 6 атомов углерода. Примеры, которые могут быть упомянуты, включают метил, этил,  $n$ -пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и т.д.

- алкокси: радикал -O-алкил, в котором алкильная группа является такой, как определено ранее.

- цианогруппа: радикал  $\text{-C}\equiv\text{N}$ .

- трифторметильная группа: радикал  $\text{-CF}_3$ .

- циклоалкильная группа: неароматическое моно- или бициклическое насыщенное, частично насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее от 3 до 8 атомов углерода. Примеры циклоалкильной группы, которые можно упомянуть, включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан или циклогексен.

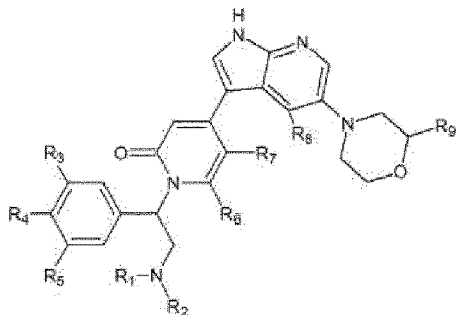
- 3-6-членная гетероциклическая группа: моноциклическое насыщенное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом. Примеры 3-6-членной гетероциклической группы, которые можно упомянуть, включают азиридилил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, 2-окса-6-

азаспиро[3.3]гептанил.

Другие признаки, свойства и преимущества изобретения станут более понятными из последующего описания и примеров.

#### Соединения изобретения

Как упоминалось выше, соединения по изобретению соответствуют общей формуле (I):



(I)

где:

- R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу;
- R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильную группу или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппы и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильной группы;

или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> образуют вместе с атомом азота 3-6-членную гетероциклическую группу;

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил сам необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппой;

или одной из ее фармацевтически приемлемых солей.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода. Таким образом, они могут существовать в форме энантиомеров или диастереоизомеров. Эти энантиомеры и диастереоизомеры, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть изобретения.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, асимметрический атом углерода, несущий группу -CH<sub>2</sub>NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, соединений формулы (I) имеет S-конфигурацию.

Соединения формулы (I) могут также существовать в форме свободных оснований или кислотно-аддитивных солей. Эти соли можно получить с фармацевтически приемлемыми кислотами, но соли других кислот, которые можно использовать, например, для очистки или выделения соединений формулы (I), также составляют часть изобретения.

Соединения формулы (I) могут также существовать в форме гидратов или сольватов, т.е. в виде ассоциаций или комбинаций с одной или несколькими молекулами воды или с растворителем. Такие гидраты и сольваты также составляют часть

изобретения.

Согласно варианту осуществления,  $R_1$  представляет собой метильную группу, этильную группу, пропильную группу, бутильную группу, пентильную группу или гексильную группу, в частности,  $R_1$  представляет собой метильную группу, этильную группу, или пропильную группу, и, предпочтительно,  $R_1$  представляет собой метильную группу или этильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления  $R^1$  представляет собой метильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_2$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу.

Согласно варианту осуществления,  $R_2$  представляет собой метильную группу, этильную группу, пропильную группу, бутильную группу, пентильную группу или гексильную группу, в частности,  $R_2$  представляет собой метильную группу, этильную группу или пропильную группу, и, предпочтительно,  $R_2$  представляет собой метильную группу или этильную группу.

Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой метильную группу.

Согласно другому варианту осуществления,  $R_2$  представляет собой ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкильную группу, и, предпочтительно, циклопропильную группу.

Согласно другому варианту осуществления,  $R_2$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксигруппы и ( $C_3$ - $C_6$ )циклоалкильной группы.

Предпочтительно,  $R_2$  представляет собой ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, в частности, метильную группу или этильную группу, циклопропильную группу,  $-CH_2-CF_2$ ,  $-CH_2-CN$ ,  $-CH_2-CH_2-O-CH_3$  или  $-CH_2$ -циклопропил.

Согласно другому варианту осуществления,  $R_1$  и  $R_2$  образуют вместе с атомом азота азиридиновую группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, оба  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой метильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_3$  представляет собой атом галогена, ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный ( $C_1$ - $C_6$ )алкил сам необязательно замещен ( $C_1$ - $C_6$ )алкоксигруппой.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_3$  представляет собой атом галогена, ( $C_1$ - $C_6$ )алкильную группу, в частности, метильную группу или этильную группу,  $-CH_2-O-CH_3$  группу, трифторметильную группу или цианогруппу.

В частности,  $R_3$  представляет собой атом галогена, в частности, атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода.

Предпочтительно,  $R_3$  представляет собой атом хлора или атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_3$  представляет собой атом хлора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_3$  представляет



собой атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода.

Более конкретно,  $R_4$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора.

Предпочтительно,  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом хлора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_4$  представляет собой атом хлора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_4$  представляет собой атом фтора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_4$  представляет собой атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_5$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода.

Более конкретно,  $R_5$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_5$  представляет собой атом хлора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_5$  представляет собой атом фтора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_5$  представляет собой атом йода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления,  $R_5$  представляет собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  не представляет собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом галогена, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом хлора, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом фтора, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, два из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляют собой атом хлора, а другой представляет собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления,  $R_6$  представляет собой атом

водорода или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу.

Более конкретно, R<sub>6</sub> представляет собой атом водорода или метильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>6</sub> представляет собой атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, R<sub>6</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, в частности, метильную группу или этильную группу, и, предпочтительно, метильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода.

Более конкретно, R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>7</sub> представляет собой атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, R<sub>7</sub> представляет собой атом галогена, в частности, атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, и, предпочтительно, атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, оба R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> представляют собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>8</sub> представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода.

Более конкретно, R<sub>8</sub> представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>8</sub> представляет собой атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, R<sub>8</sub> представляет собой атом галогена, в частности, атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, и, предпочтительно, атом фтора.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>9</sub> представляет собой атом водорода, атом галогена или трифторметильную группу.

Более конкретно, R<sub>9</sub> представляет собой атом водорода или трифторметильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, R<sub>9</sub> представляет собой атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, R<sub>9</sub> представляет собой трифторметильную группу.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, все R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> представляют собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, оба R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> представляют

собой метильную группу, и все  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  представляют собой атом водорода.

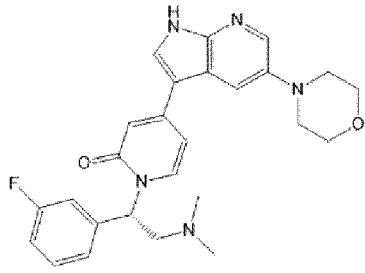
Согласно предпочтительному варианту осуществления, оба  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой метильную группу, все  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  представляют собой атом водорода, и  $R_3$  представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, оба  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой метильную группу, все  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  представляют собой атом водорода,  $R_3$  представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора, и  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой атом водорода или атом галогена.

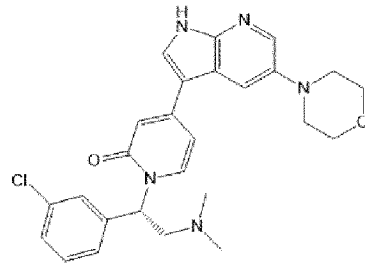
Согласно другому предпочтительному варианту осуществления, оба  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой метильную группу, все  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  представляют собой атом водорода,  $R_3$  представляет собой атом галогена, предпочтительно атом хлора,  $R_4$  и  $R_5$  независимо представляют собой атом водорода или атом галогена, и асимметрический атом углерода, несущий группу  $-\text{CH}_2\text{NR}_1\text{R}_2$ , имеет S-конфигурацию.

Понятно, что признаки вышеупомянутых вариантов осуществления могут комбинироваться друг с другом, если специально не указано иное.

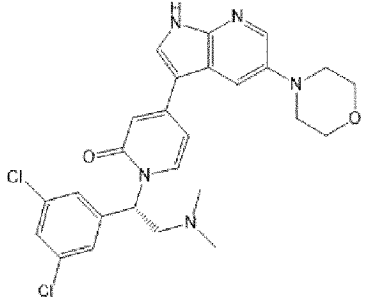
Среди соединений формулы (I) можно особо отметить следующие соединения:



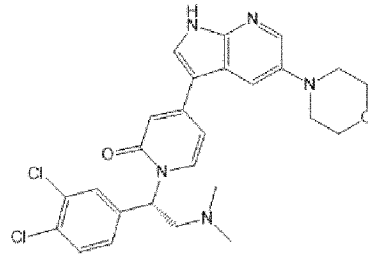
(1)



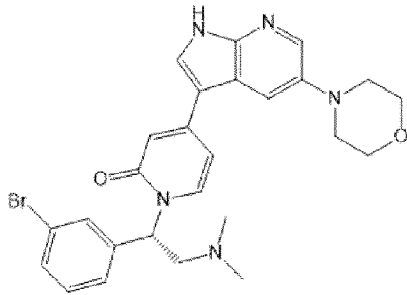
(2)



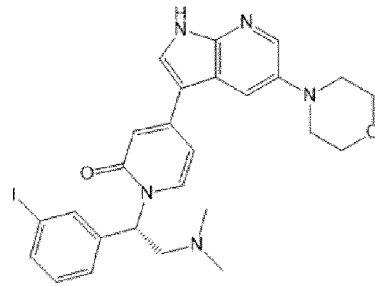
(3)



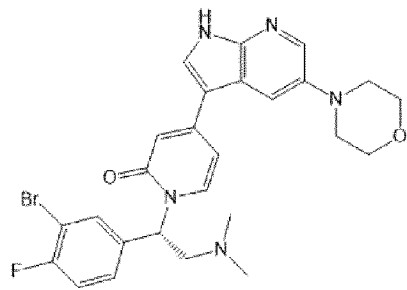
(4)



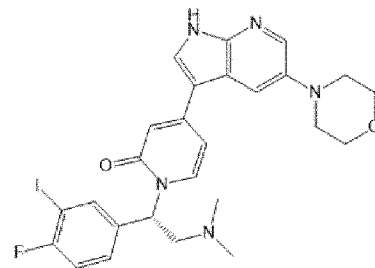
(5)



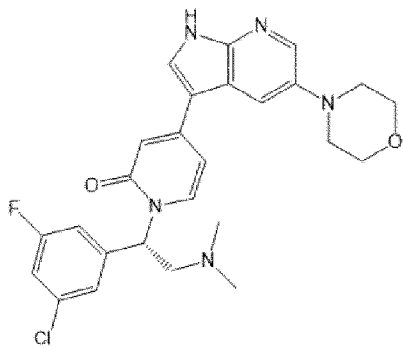
(6)



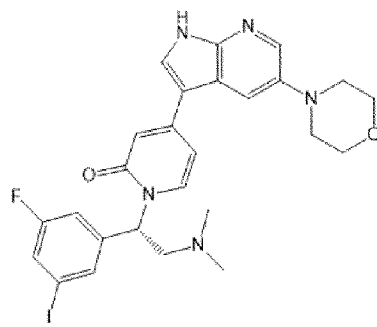
(7)



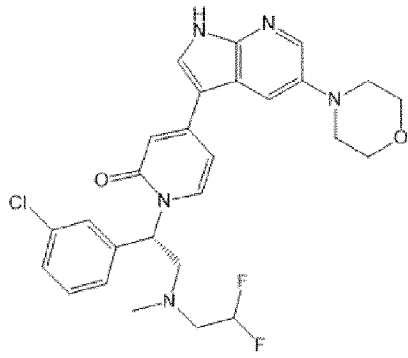
(8)



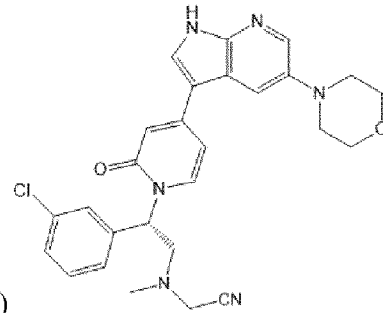
(9)



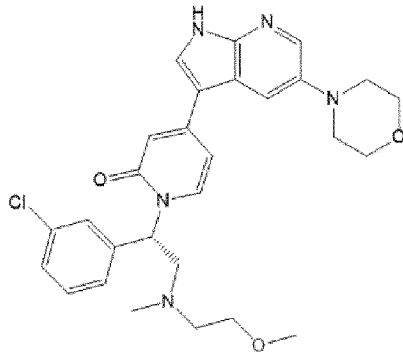
(10)



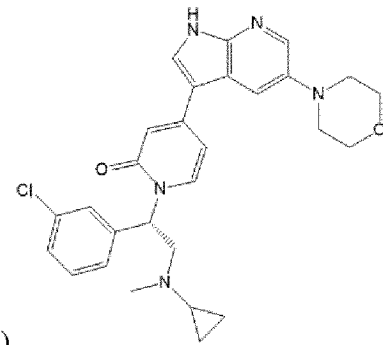
(11)



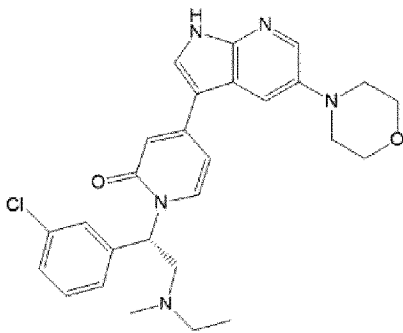
(12)



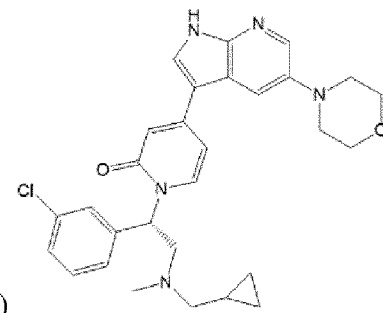
(13)



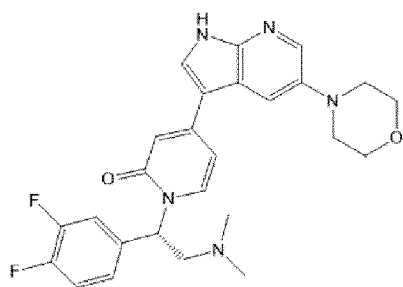
(14)



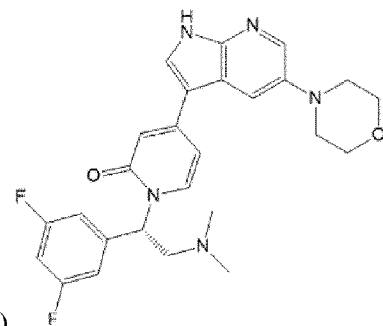
(15)



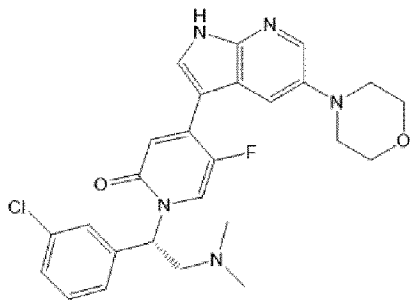
(16)



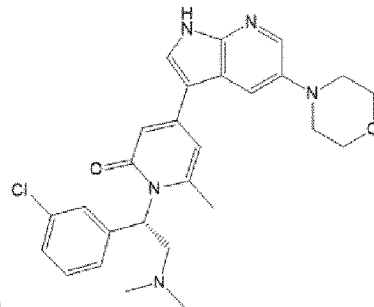
(17)



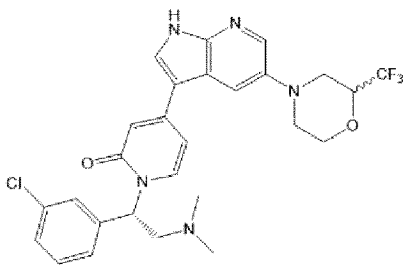
(18)



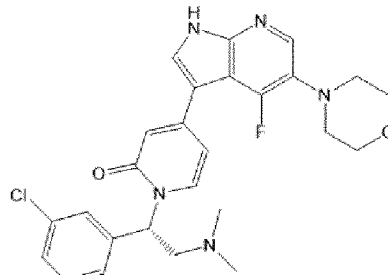
(19)



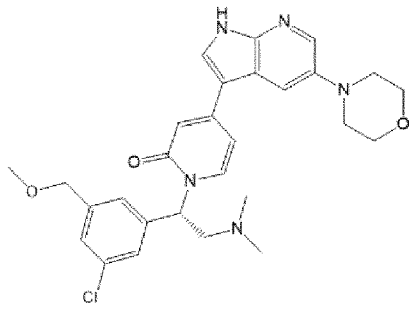
(20)



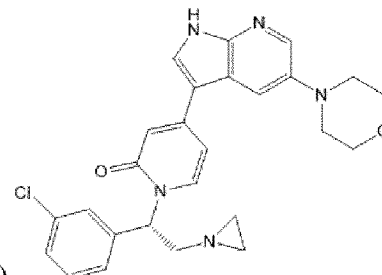
(21)



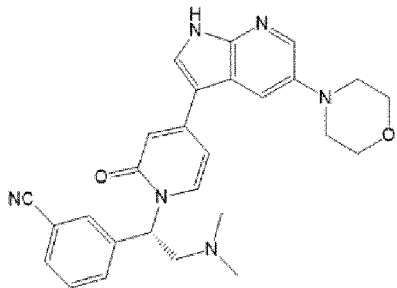
(22)



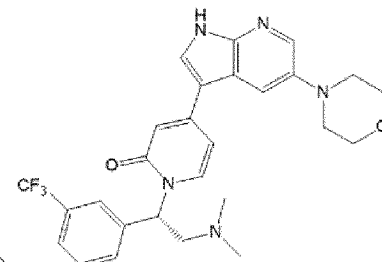
(23)



(24)



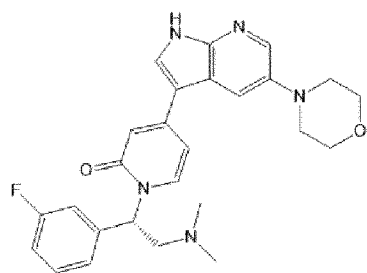
(25)



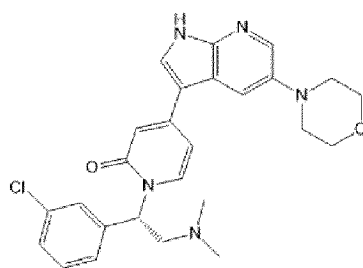
(26)

или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

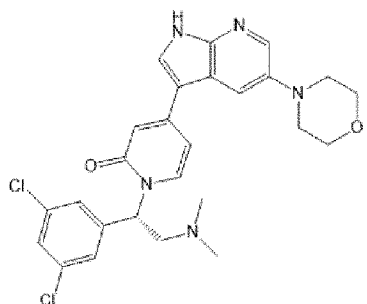
Предпочтительно, среди соединений формулы (I) можно особо отметить следующие соединения:



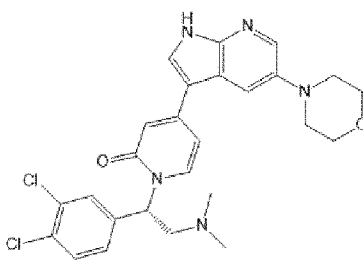
(1)



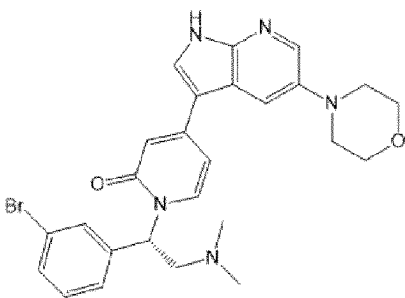
(2)



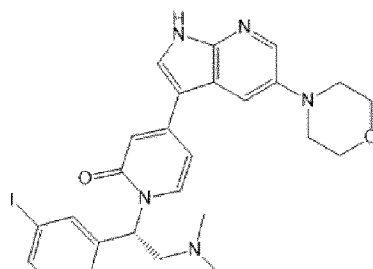
(3)



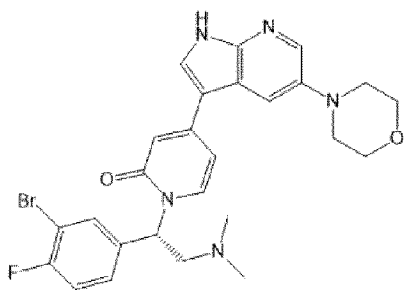
(4)



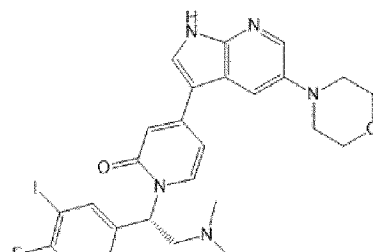
(5)



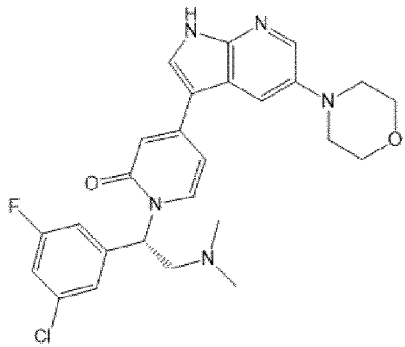
(6)



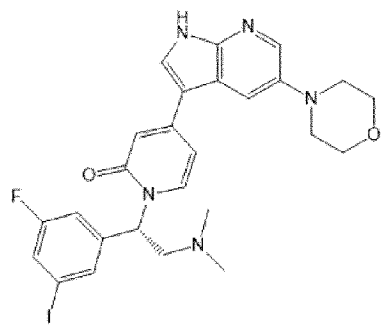
(7)



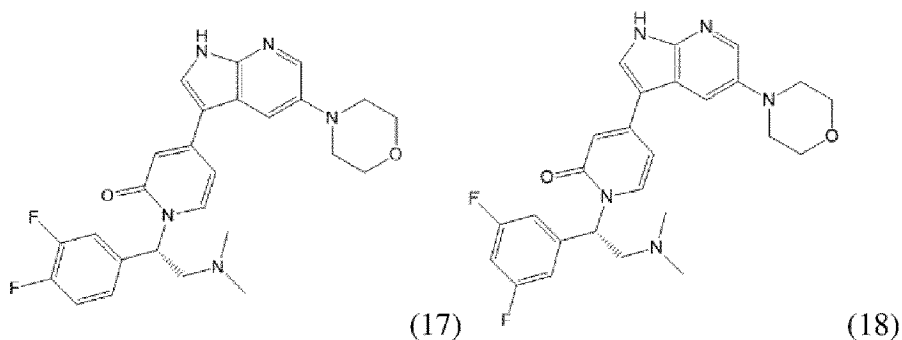
(8)



(9)



(10)



или одну из их фармацевтически приемлемых солей.

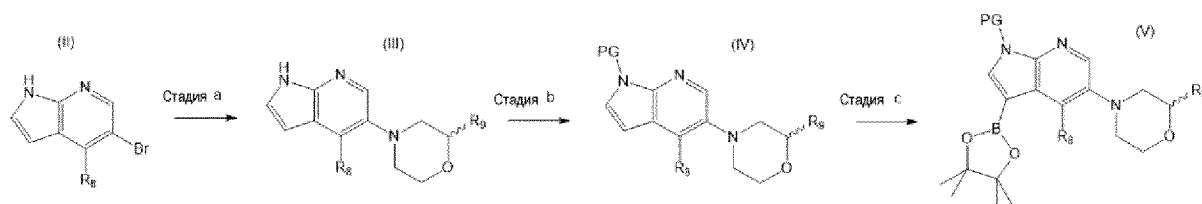
### Получение соединений по изобретению

Соединения по изобретению могут быть получены специалистом в соответствии с хорошо известными способами, как показано в примерах, которые следуют ниже.

Согласно первому варианту осуществления синтез синтетических промежуточных соединений по настоящему изобретению может быть осуществлен в соответствии со схемами 1 и 2, приведенными ниже.

Более точно, синтетические промежуточные соединения формулы (V) могут быть получены в соответствии со схемой 1, где  $R_8$  и  $R_9$  являются такими, как определено выше в формуле (I), а PG представляет собой защитную группу, как определено ниже.

### Схема 1



Производные 5-морфолино-7-азаиндола формулы (III), как показано на схеме 1, получают из коммерчески доступных соединений формулы (II) путем осуществления реакции сочетания Бухвальда-Хартвига с основанием, таким как LiHMDS, катализатором, таким как RuPhos, и лигандом RuPhos, таким как RuPhos Pd G2 (стадия a). Другие лиганды RuPhos, такие как RuPhos Pd G3 или RuPhos Pd G4, также можно использовать для получения соединений формулы (III). Эту реакцию обычно проводят в безводном растворителе, таком как THF, и при температуре 60-70°C.

Затем получают соединения формулы (IV), осуществляя защиту пирролильного фрагмента 7-азаиндольного ядра защитной группой, такой как Ts или другой сульфонильной группой, и используя основание, такое как NaN или K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в безводном растворителе, таком как DMF, DCM или THF (стадия b). Эту реакцию также можно провести с другой защитной группой, такой как Boc, триметилсилилэтоксиметил, TMS или TIPS.

Наконец, соединения формулы (V) получают селективным борилированием азаиндольного ядра в положении 3 (стадия c) с использованием (1,5-



циклооктадиен)(метокси)иридия(I) в присутствии лиганда, такого как 4,4'-ди-трет-бутилбифенил и источник бора, такой как бис(пинаколато)дифторборан. Эту реакцию обычно проводят в метил-ТНФ при кипячении с обратным холодильником в течение от 30 минут до нескольких часов в атмосфере аргона.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы (V), где  $R_8$  и  $R_9$  имеют значения, определенные в формуле (I), и PG представляет собой защитную группу, как определено ниже, где следующие стадии осуществляют в указанном порядке, начиная с соединений формулы (II):

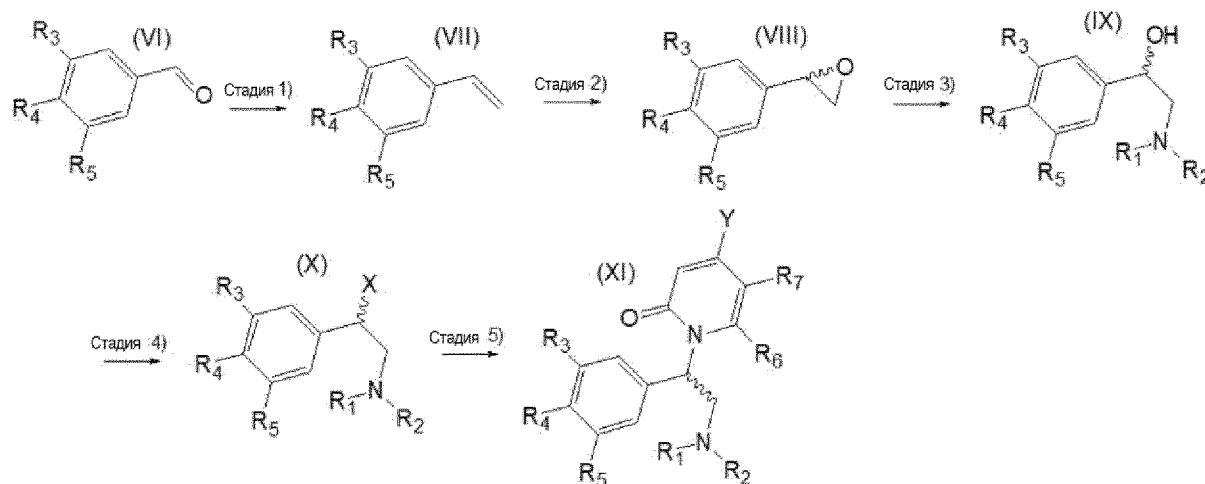
а) реакция сочетания Бухвальда-Хартвига с получением 5-морфолино-7-азаиндолов формулы (III),

б) защита пирролильного фрагмента 7-азаиндольного ядра с получением соединений формулы (IV),

с) селективное борилирование азаиндольного ядра в положении 3 с окончательным получением соединений формулы (V).

Синтетические промежуточные соединения формулы (XI) могут быть получены по схеме 2, где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют значения, определенные выше, X представляет собой Cl, Br или OMs, и Y представляет собой атом галогена, как определено ниже.

Схема 2



Соединения формулы (VII) получают прямым олефинированием коммерчески доступных альдегидов формулы (VI). Реакцию обычно проводят с метилтрифенилфосфония бромидом в присутствии основания, такого как NaH, и в безводном растворителе, таком как Et<sub>2</sub>O, DCM или THF (Стадия 1).

Затем алкены формулы (VII) превращают в соответствующие эпоксиды формулы (VIII), обычно используя пару NBS/AcOH при 0°C, а затем раствор NaOH (Стадия 2). Образование эпоксида также можно осуществлять с использованием других реагентов, таких как пероксиды или NaOCl.

Селективное раскрытие эпоксида соединений формулы (VIII) затем осуществляется с помощью коммерчески доступных дизамещенных аминов HNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>

(Стадия 3). Реакцию предпочтительно проводят в EtOH 96% при комнатной температуре в течение 24 ч для достижения наилучшей региоселективности, но можно также проводить в смеси EtOH/вода и/или при нагревании в течение нескольких часов.

Производные бензилового спирта формулы (IX) затем превращают в соответствующие бензилхлориды или производные мезилата формулы (X) с использованием MsCl при 0°C в безводном растворителе, таком как DCM (Стадия 4). Бензилбромиды формулы (X) также можно получить, используя тионилбромид вместо MsCl в DCM при 0°C.

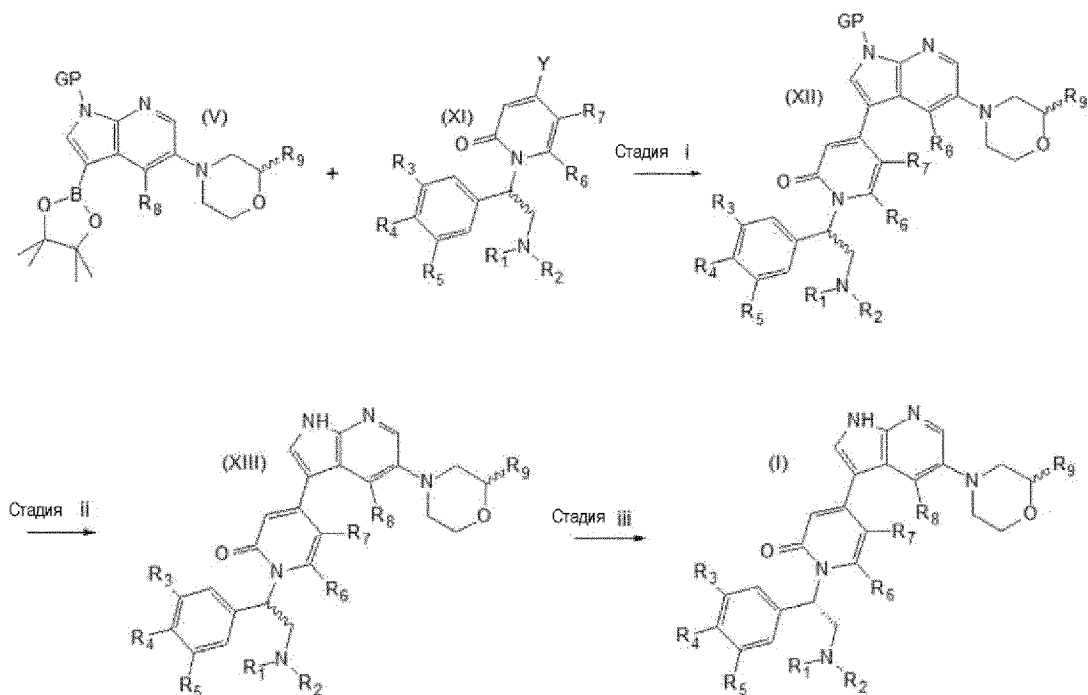
Соединения формулы (XI) получают путем замещения галогена или OMs-мотива, используя коммерчески доступные 4-галогенпиридин-2-оны в присутствии основания, такого как K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> или Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в DMF или DMA. Реакцию также можно проводить в другом растворителе, таком как THF, Et<sub>2</sub>O, DCM или ацетон, а также с другими основаниями, такими как NaOH или tBuOK, но можно наблюдать более высокое присутствие образования O-алкилированных побочных продуктов (Стадия 5).

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы (XI), где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> и R<sub>7</sub> имеют значения, определенные в формуле (I), и Y представляет собой атом галогена, как определено ниже, где следующие стадии осуществляют в указанном порядке, начиная с коммерчески доступных соединений формулы (VI):

- 1) олефинирование альдегидов с получением соответствующих алкенов формулы (VII),
- 2) эпоксидование олефинов с получением соединений формулы (VIII),
- 3) региоселективное раскрытие кольца с получением бензилового спирта формулы (IX),
- 4) превращение спиртов в их соответствующие галогено- или мезилатные производные с получением соединений формулы (X), за которым непосредственно следует,
- 5) N-алкилирование коммерчески доступных 4-галогенпиридин-2-онов с получением в конечном итоге соединений формулы (XI).

Наконец, соединения формулы (I) могут быть получены по схеме 3, где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> имеют значения, определенные выше в формуле (I), Y представляет собой атом галогена, как определено ниже, и PG представляет собой защитную группу, как определено ниже.

Схема 3



Соединения формулы (XII) получают путем сочетания синтетических промежуточных соединений формулы (V) и (XI), ранее описанных на схемах 1 и 2 (стадия i). Реакцию сочетания Сузуки обычно проводят в присутствии основания, такого как  $K_2CO_3$  или  $Na_2CO_3$  (в порошке или в водном растворе), палладиевого катализатора II, такого как бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид в MeCN, при температуре от  $60^\circ C$  до  $110^\circ C$ . Для этой стадии можно использовать другие условия, например, другие растворители, такие как 1,4-диоксан, DMSO, 1,2-диметоксиэтан, EtOH или DMF, другие катализаторы, такие как хлорид палладия или трис(дибензилиденацетон)дипалладий, или другие основания, такие как NaOH или  $CS_2CO_3$ .

Затем соединения формулы (XII) подвергают процедуре удаления защиты с получением производных азаиндола формулы (XIII) с использованием NaOH в DMSO при комнатной температуре или раствора  $Na_2CO_3$  при  $110^\circ C$  (стадия ii). Эту стадию также можно осуществлять с другими условиями, такими как TBAF в THF при  $66^\circ C$ , или MeONa в MeOH при комнатной температуре.

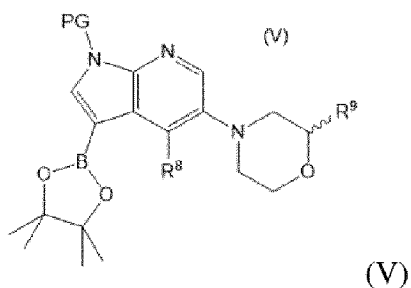
Соединения формулы (I) в конечном итоге получают путем хирального разделения рацемата формулы (XIII) (стадия iii), обычно с использованием Daicel chiralflash IG. Сначала элюируются (-,R)-энантиомеры, затем (+,S)-энантиомеры.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений общей формулы (I), в котором нижеследующие стадии осуществляют в указанном порядке, начиная с синтетических промежуточных соединений формулы (V) и (XI):

- i. реакция сочетания Сузуки, проводимая при температуре от  $60^\circ C$  до  $110^\circ C$ , с получением соединений формулы (XII),
- ii. депротекция защитных групп с получением азаиндолов формулы (XIII),
- iii. разделение рацематов с помощью хиральной хроматографии.

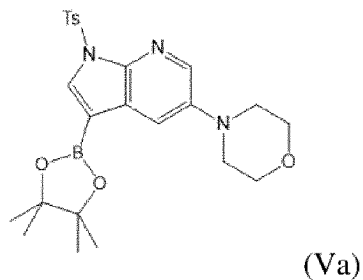
Синтетические промежуточные соединения

Настоящее изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям формулы (V):

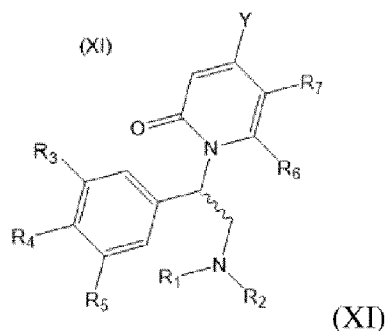


где  $R_8$  и  $R_9$  имеют значения, определенные в формуле (I), и PG представляет собой защитную группу, выбранную из -тозила, -мезила, -брозила, -нозила, -трифила, -трет-бутилоксикарбонила, -триметилсилилэтоксиметила, -триметилсилила, -триизопропилсилила, предпочтительно группа -тозил.

Среди соединений формулы (V) можно особенно упомянуть следующее соединение (Va):



Настоящее изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям формулы (XI):



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  и  $R_7$  имеют значения, определенные в формуле (I), и Y представляет собой атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом галогена, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом хлора, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом фтора, а два других представляют собой независимо атом водорода или атом галогена.

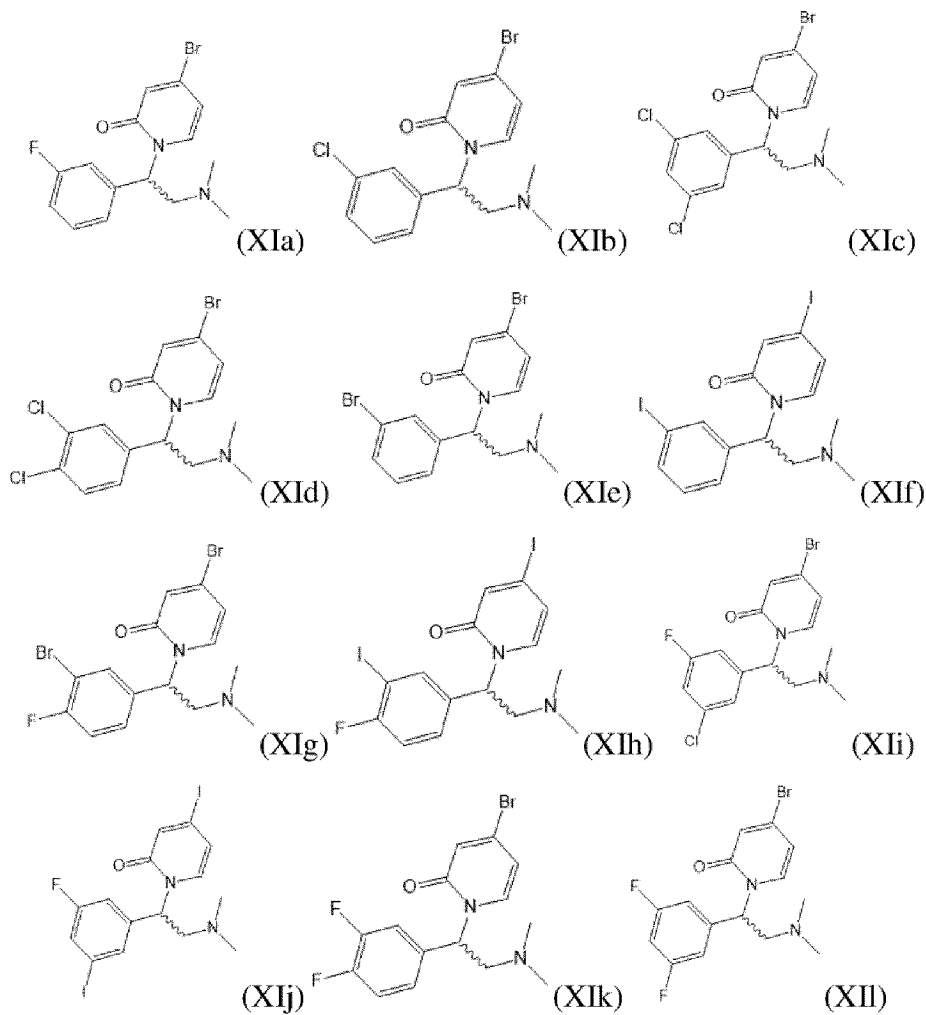
Согласно предпочтительному варианту осуществления, два из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляют собой атом хлора, а другой представляет собой атом водорода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления  $Y$  представляет собой атом брома или атом йода.

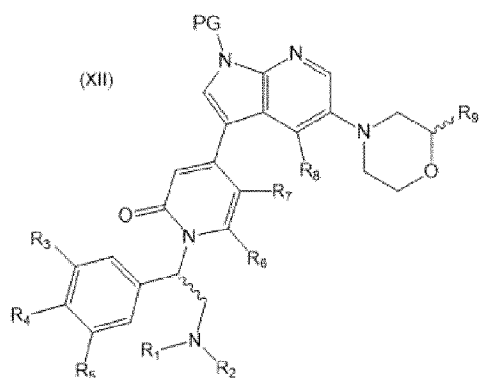
Согласно предпочтительному варианту осуществления, когда любой из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  представляет собой атом йода,  $Y$  представляет собой атом йода.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, когда ни один из  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  не является атомом йода,  $Y$  представляет собой атом брома.

Среди соединений формулы (XI) можно особо отметить следующие соединения:



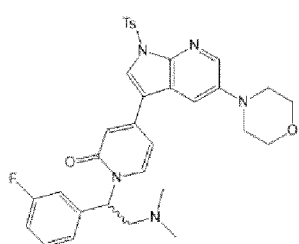
Настоящее изобретение также относится к синтетическим промежуточным соединениям формулы (XII):



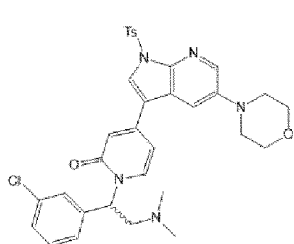
(XII)

где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  имеют значения, определенные в формуле (I), и PG имеет значение, определенное в формуле (V).

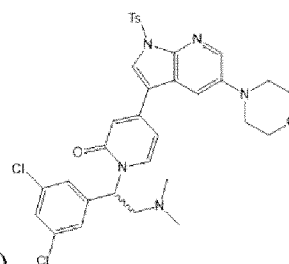
Среди соединений формулы (XII) можно особо отметить следующие соединения:



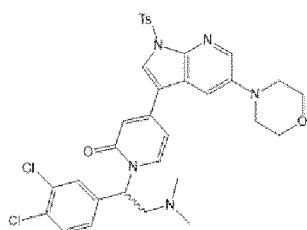
(XIIa)



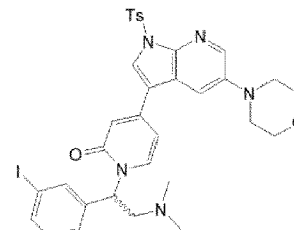
(XIIb)



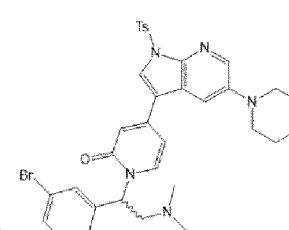
(XIIc)



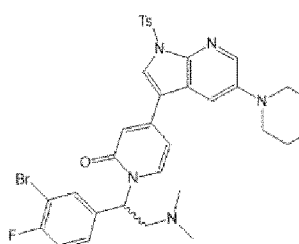
(XIIId)



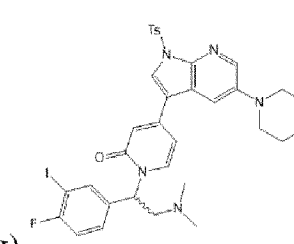
(XIIe)



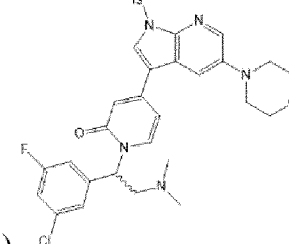
(XIIIf)



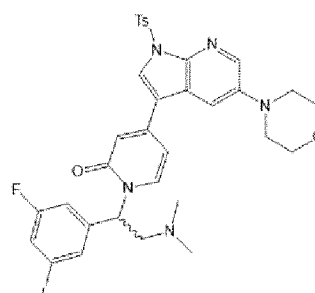
(XIIg)



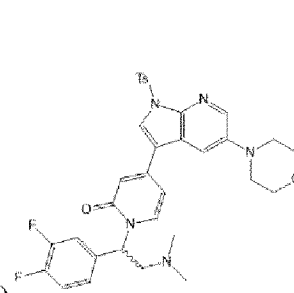
(XIIh)



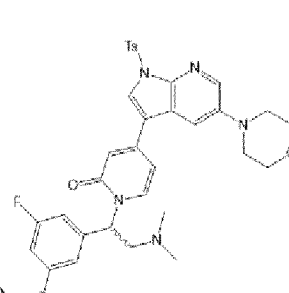
(XIIi)



(XIIj)



(XIIk)



(XIII)

Таким образом, другой объект изобретения относится к соединениям формулы (V), (XI) и (XII), где:

- R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу;
- R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильную группу, или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппы и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильной группы;

или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> образуют вместе с атомом азота 3-6-членную гетероциклическую группу;

- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил сам необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппой;

- Y представляет собой атом галогена; и

- RG представляет собой защитную группу, выбранную из -тозила, -мезила, -брозила, -нозила, -трифлила, -трет-бутилоксикарбонила, -триметилсилилэтоксиметила, -триметилсила, -триизопропилсила, предпочтительно группа -тозил.

Другой объект изобретения относится к соединениям (Va), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIe), (XIf), (XIg), (XIh), (XIi), (XIj), (XIk), (XI), (XIa), (XIb), (XIc), (XIId), (XIe), (XIIf), (XIlg), (XIlh), (XIli), (XIlj), (XIlk) и (XIII).

#### Практическое применение

Как указано ранее и ясно проиллюстрировано следующими примерами, соединения по настоящему изобретению полезны в качестве ингибиторов активности киназ ERK.

Согласно первому аспекту соединения по изобретению используются в качестве ингибиторов активности киназы ERK2, предпочтительно в качестве селективных ингибиторов активности киназы ERK2.

Более конкретно, соединения по изобретению используются для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью киназы ERK, в частности, активностью киназы ERK2.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает способ профилактики и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью киназы ERK, включающий по меньшей мере стадию введения индивидууму, нуждающемуся в этом, по меньшей мере эффективного количества по меньшей мере одного соединения в соответствии с изобретением.

Настоящее изобретение также обеспечивает соединения по настоящему изобретению для их применения для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения, предпочтительно для профилактики и/или лечения, более предпочтительно для лечения, заболевания или состояния, опосредованного активностью киназы ERK, предпочтительно активностью киназы ERK2.

Настоящее изобретение также обеспечивает применение соединений по изобретению для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения, предпочтительно

для профилактики и/или лечения, более предпочтительно для лечения, заболевания или состояния, опосредованного активностью киназ ERK, предпочтительно активностью киназы ERK2.

Согласно одному варианту осуществления заболевание или состояние может быть выбрано из раковых заболеваний, метастазов и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), и, предпочтительно, выбрано из раковых заболеваний и метастазов.

Более конкретно, заболевание или состояние можно выбрать из глиобластом, множественных миелом, карцином, лейкозов, в частности, миелоидного (AML), лимфоцитарного, миелоцитарного, миелогенного (СМЛ) или лимфобластного лейкозов, миелодиспластических синдромов, саркомы Капоши, кожных ангиосарком, солидных опухолей, лимфомы, в частности неходжкинских лимфом, меланом, в частности, злокачественных меланом, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака эндометрия, рака легких, включая немелкоклеточный рак, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почек, рака головы и шеи, рака печени, рака яичников, в частности, серозного рака яичников, семинового рака, рака дыхательных путей и грудной клетки, рака щитовидной железы, в частности, папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы или других опухолей, экспрессирующих ERK.

Согласно другому варианту осуществления, заболевание или состояние можно выбрать из неопластического заболевания, аллергического заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, заболевания, связанного с плазмодием, заболевания, связанного с тучными клетками, реакции «трансплантат против хозяина», метаболического синдрома, расстройства, связанного с ЦНС, нейродегенеративного расстройства, болевого состояния, расстройства, вызванного злоупотреблением психоактивными веществами, прионного заболевания, заболевания сердца, фиброзирующего заболевания, идиопатической артериальной гипертензии (IPAH) или первичной легочной гипертензии (РРН).

Согласно еще одному варианту осуществления соединения по изобретению можно использовать для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

Соединения по настоящему изобретению можно использовать отдельно или в сочетании с химиотерапевтическими средствами или радиотерапевтической схемой лечения.

Таким образом, согласно одному варианту осуществления способ по изобретению может включать стадию введения соединения формулы (I) в соответствии с изобретением отдельно, последовательно или одновременно с химиотерапевтическим средством.

В качестве примеров химиотерапевтических средств, которые могут быть пригодны для изобретения, можно упомянуть химиотерапевтические средства, выбранные из алкилирующих средств, интеркалирующих агентов, антимицротубулиновых средств, антимитотиков, антиметаболитов, антипролиферативных средств, антибиотиков,



иммуномодулирующих средств, противовоспалительных средств, ингибиторов киназ, антиангиогенных средств, антивазкулярных средств, эстрогенных и андрогенных гормонов.

Радиотерапевтическая схема лечения может применяться путем воздействия на индивидуума, нуждающегося в этом, источника ионизирующего излучения, такого как рентгеновское излучение, гамма-излучение или бета-излучение.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Соединения по изобретению можно использовать для получения лекарственных средств, в частности, лекарственных средств для ингибирования активности киназ ERK, предпочтительно активности киназ ERK2.

Таким образом, согласно еще одному аспекту настоящее изобретение относится к лекарственному средству, содержащему по меньшей мере одно соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает то, что полезно при приготовлении фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной и включает в себя то, что приемлемо для фармацевтического применения в ветеринарии, а также для человека.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает то, что полезно при получении фармацевтической композиции, которое в целом является безопасным, нетоксичным и не является биологически или в ином смысле нежелательным, и включает вещества, приемлемые для применения в фармацевтических целях в ветеринарии, а также для человека.

Фармацевтические композиции могут содержать, более конкретно, эффективную дозу по меньшей мере одного соединения по изобретению.

«Эффективная доза» означает количество, достаточное для того, чтобы вызвать положительную модификацию состояния, подлежащего регулированию или лечению, но достаточно низкое, чтобы избежать серьезных побочных эффектов. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от получаемого фармацевтического эффекта или конкретного заболевания, подлежащего лечению, возраста и физического состояния конечного пользователя, тяжести состояния, которое лечат/предотвращают, продолжительности лечения, характера других методов лечения, конкретного используемого соединения или композиции, пути введения и подобных факторов.

Соединение формулы (I) по изобретению можно вводить в эффективной дозе любым из общепринятых в данной области способов введения.

В одном варианте осуществления соединение по изобретению можно использовать в композиции, предназначенной для введения пероральным, назальным, сублингвальным, ушным, офтальмологическим, местным, ректальным, вагинальным, уретральным или

парентеральным путем введения.

Способ введения и галеновый состав будут адаптированы специалистом в данной области в соответствии с желаемым фармацевтическим эффектом.

Специалист в области терапевтических средств сможет, без ненужных экспериментов и полагаясь на личные знания, установить терапевтически эффективную дозу соединения по изобретению для данного показания.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена с любыми известными подходящими фармацевтически приемлемыми эксципиентами в зависимости от дозы, галеновой формы, пути введения и тому подобное.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые эксципиенты» включает любые растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические агенты и агенты, замедляющие абсорбцию, и тому подобное. За исключением случаев, когда какой-либо обычный эксципиент несовместим с активными соединениями, предполагается его использование в лекарственном средстве или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Лекарственное средство или фармацевтическая композиция по изобретению может быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей, спреев, мазей, гелей, кремов, стиков, лосьонов, паст, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиторий, стерильных растворов для инъекций, стерильных упаковок порошков и тому подобное.

Согласно одному варианту осуществления фармацевтическая композиция по изобретению может быть предназначена для введения отдельно, последовательно или одновременно со средством, полезным для профилактики и/или лечения болезненного состояния, в частности, рака, причем указанное средство отличается от соединения формулы (I) по изобретению.

Заявки также включают новый набор компонентов, который подходит для применения при лечении рака.

Набор компонентов согласно изобретению может включать (i) соединение формулы (I) по изобретению и (ii) по меньшей мере одно средство, полезное для профилактики и/или лечения ракового состояния, отличающееся от указанного соединения формулы (I). Средство, полезное для профилактики и/или лечения ракового заболевания, может представлять собой химиотерапевтическое средство или радиотерапевтическое средство.

Настоящее изобретение будет лучше понято при обращении к следующим примерам, которые представлены только для иллюстративных целей и не должны интерпретироваться как каким-либо образом ограничивающие настоящее изобретение.

Примеры

Оборудование и аналитические методы, использованные для синтезов примеров

Микроволновое излучение:

Аппарат: SEM Discover с программным обеспечением Synergy.

Способ: запаянная трубка 10 мл или 30 мл, мощность до 50 Вт, интенсивное перемешивание.

Флэш-хроматография:

Аппарат: Biotage SP с автоотборником и УФ-детектированием (2 длины волны).

Колонки с нормальной фазой: 10, 25 или 120 г комплект внешнего картриджа для сухой загрузки Biotage, заполненный силикагелем Sigma-Aldrich 40-63 мкм.

Колонка с обращенной фазой: 30 г Biotage SNAP Cartridges, KP-C18-HS.

Хиральная колонка: Daicel ChiralFlash IG 100×30 мм 20 мкм.

Жидкостная хроматография:

Аппарат: Система ВЭЖХ Waters Alliance 2695 с автосамплером и диодно-матричным детектором Waters 2996.

Условия обращенной фазы:

Колонка: Macherey-Nagel Nucleoshell RP18 plus (5 мкм, 4 мм x 100 мм).

Температура колонки: 40°C.

Растворители: А (H<sub>2</sub>O 99,9%, H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> 0,1%); В (MeCN 99,9%, H<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> 0,1%).

Скорость потока: 1 мл/мин.

Градиент (А/В об/об): 95/5 (t=0 мин), 95/5 (t=1 мин), 0/100 (t=7 мин), 0/100 (t=10 мин).

Условия хиральной фазы:

Колонка: Daicel ChiralPak IG (на основе амилозы) 20 мкм, 4,6 мм x 100 мм.

Температура колонки: 25°C.

Растворители: Гептан 50% / EtOH, содержащий 0,1% ТЕА 40%/DCM 10%.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Масс-спектрометр:

Аппарат: Waters Micromass ZQ (simple quad).

Метод определения массы: Режим электрораспыления положительно заряженных ионов (ESI+), диапазон массовых чисел: 50-800 а.е.м.

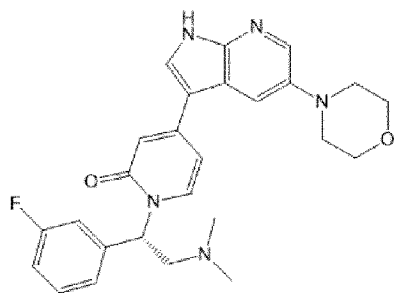
Обнаружение: диапазон 210-400 нм.

ЯМР-спектрометр:

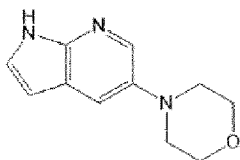
Аппарат: Bruker 400 МГц.

Способы: <sup>1</sup>H ЯМР-спектры получены в DMSO-d<sub>6</sub>, с использованием DMSO-d<sub>5</sub> в качестве внутреннего стандарта, химические сдвиги выражены в миллионных долях (ppm), сигналы выражены следующим образом: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квадруплет, септ=септиплет, дд=двойной дублет, дт=двойной триплет, м=мультиплет или большой синглет, уш.=ушир., Н=протон.

Пример 1: Синтез (S)-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: 4-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин

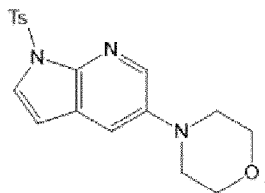


В 487 мл LiHMDS (1M в THF, 487 ммоль, 2,4 экв.) растворяют 947 мг (2,03 ммоль, 0,01 экв.) RuPhos и 1,58 г (2,03 ммоль, 0,01 экв.) RuPhos Pd G2. Затем добавляют в атмосфере аргона 40 г (203 ммоль, 1 экв.) 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина и 21,1 мл (244 ммоль, 1,2 экв.) морфолина и раствор нагревают при 66°C в течение 1ч30. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют по каплям к 1,2 л насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl, поддерживая температуру ниже 10°C на водяной бане со льдом. Смесь перемешивают в течение 10 мин при этой температуре и декантируют. Водный слой экстрагируют 3 раза DCM. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением 44,4 г коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество растирают в 200 мл смеси EtOAc и гексана (3/7) в течение 1 ч. Твердое вещество фильтруют, промывают 200 мл смеси EtOAc и гексана (1/9) и сушат под вакуумом с получением 38,98 г слегка коричневого порошка.

Выход: 94%.

MН+: 204,3 (M+1).

Стадия 2: 4-(1-Тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин



38,98 г (192 ммоль, 1 экв.) 4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) растворяют в 390 мл сухого DMF, в атмосфере аргона. Раствор охлаждают до 0°C, и медленно добавляют 11,5 г (288 ммоль, 1,5 экв.) гидрида натрия (60% в парафиновом масле). Смесь перемешивают в течение 10 мин при этой температуре и затем 40 мин при комнатной температуре. Смесь снова охлаждают до 0°C, медленно добавляют 47,5 г (249 ммоль, 1,3 экв.) тозилхлорида в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, затем 1 ч при комнатной

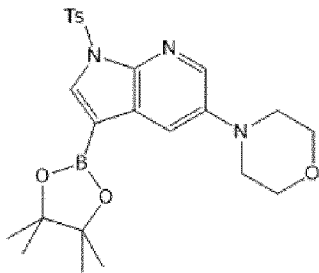
температуре. Смесь добавляют по каплям к 800 г льда/воды и перемешивают в течение 1 ч. Получают осадок, который фильтруют и несколько раз промывают холодной водой. Затем осадок растворяют в 1,2 л DCM и раствор промывают 2 раза насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , 2 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное вещество растирают в 500 мл смеси EtOAc и гексана (5/95) в течение 3 ч. Твердое вещество фильтруют, промывают гексаном и сушат под вакуумом с получением 62,56 г не совсем белого твердого вещества.

Выход: 91%.

MH+: 358,6 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,18 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H); 7,92 (д,  $J=8,3$ Гц, 2H); 7,78 (д,  $J=4,0$ Гц, 1H); 7,52 (д,  $J=2,7$ Гц, 1H); 7,39 (д,  $J=8,3$ Гц, 2H); 6,68 (д,  $J=4,0$ Гц, 1H); 3,76-3,71 (м, 4H); 3,12-3,07 (м, 4H); 2,33 (с, 3H).

Стадия 3: 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин



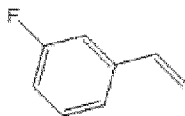
62,56 г (175 ммоль, 1 экв.) 4-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) суспендируют в 512 мл Me-THF в атмосфере аргона. Затем, добавляют 48,9 г бис(пинаколата)диборона (193 ммоль, 1,1 экв.), 1,88 г 4,4'-ди-*трет*-бутилбифенила (7 ммоль, 0,036 экв.) и 2,32 г димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (3,5 ммоль, 0,018 экв.). Реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 45 мин в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь охлаждают до  $-10^\circ\text{C}$  с помощью бани лед/ацетон и осторожно гасят MeOH (350 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и выпаривают в вакууме с получением коричневого масла. Затем темное масло растворяют в 1 л DCM, промывают 3 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой выпаривают при пониженном давлении с получением черной пасты. Добавляют 2 л  $\text{Et}_2\text{O}$  и смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, фильтруют на целите и выпаривают при пониженном давлении с получением 95 г коричневой твердой пены. Неочищенную смесь, наконец, очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь EtOAc/гексан в качестве элюента. Получают 75,5 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 89%.

MH+: 484,6 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,21 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 8,01 (д,  $J=8,3\text{Гц}$ , 2H); 7,94 (с, 1H); 7,50 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H); 7,41 (д,  $J=8,0\text{Гц}$ , 2H); 3,78-3,72 (м, 4H); 3,12-3,07 (м, 4H); 2,33 (с, 3H); 1,30 (с, 12H).

Стадия 4: 1-фтор-3-винилбензол

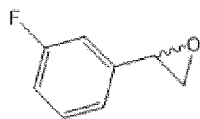


5 г (40,3 ммоль, 1 экв.) 3-фторбензальдегида растворяют в 50 мл сухого THF и раствор охлаждают до  $-10^\circ\text{C}$  с помощью бани лед/ацетон. Добавляют 17,3 г (48,4 ммоль, 1,2 экв.) метилтрифенилфосфония бромида, затем 2,1 г (52,4 ммоль, 1,3 экв.) гидрида натрия (60% в парафиновом масле). Затем суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Смесь разбавляют 100 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и осадок фильтруют на целите. Фильтрат выпаривают при пониженном давлении с получением остатка оранжевого цвета. Неочищенную смесь наконец очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь  $\text{Et}_2\text{O}$ /пентан в качестве элюента (3/97). Получают 1,25 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 25%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 5: 2-(3-Фторфенил)оксиран

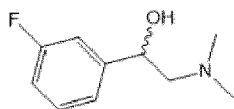


1,25 г (10,2 ммоль, 1 экв.) 1-фтор-3-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) растворяют в 6 мл 1,4-диоксана и 18 мл воды. Раствор охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и добавляют 584 мкл (10,2 ммоль, 1 экв.) уксусной кислоты, затем 1,99 г (11,2 ммоль, 1,1 экв.) *N*-бромсукцинимиды. Реакционную смесь перемешивают при  $0^\circ\text{C}$  в течение 5 мин, затем при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь снова охлаждают до  $0^\circ\text{C}$  и медленно добавляют 2 н. раствор NaOH в воде (35,7 ммоль, 3,5 экв.). Раствору дают перемешаться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и водную полученную фазу экстрагируют 3 раза DCM. Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/гексан в качестве элюента (2/98). Получают 1,02 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 72%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 6: 2-(Диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ол

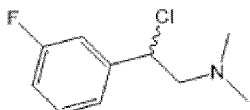


К раствору 1,02 г (7,38 ммоль, 1 экв.) 2-(3-фторфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) в 14 мл EtOH 96%, добавляют 7,38 мл (14,76 ммоль, 2 экв.) раствора диметиламина (2М в THF). Полученный прозрачный раствор нагревают под микроволновым излучением при температуре 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрируют в вакууме и разбавляют водой. Раствор экстрагируют 3 раза DCM. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 0,927 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 69%.

МН+: 322,6 (M+1).

Стадия 7: 2-Хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-димилэтан-1-амин

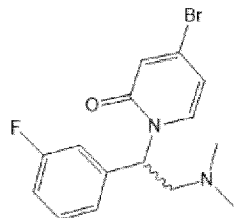


0,927 г (5,03 ммоль, 1 экв.) 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) растворяют в 15 мл DCM и помещают при 0°C. Добавляют 2,1 мл (15,1 ммоль, 3 экв.) триэтиламина, затем 0,781 мл (10,1 ммоль, 2 экв.) мезилхлорида. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в атмосфере аргона в течение 2 ч. Затем добавляют воду и смесь декантируют. Водный слой экстрагируют 2 раза DCM. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение непосредственно используется на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: Количественный.

МН+: 202,3; 204,3 (M; M+2).

Стадия 8: 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-он



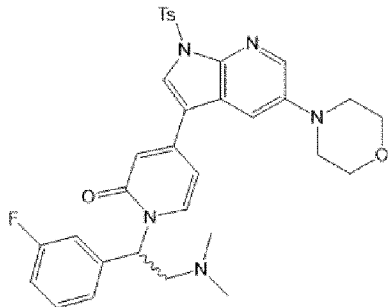
К смеси 0,744 г (4,28 ммоль, 1 экв.) 4-бромпиридин-2-(1H)-она и 1,39 г (4,28 ммоль, 1 экв.) карбоната цезия в 10 мл сухого DMF, добавляют при 0°C раствор 1,02 г (5,08 ммоль, 1,18 экв.) 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-димилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) в 5 мл сухого DMF. Затем раствор перемешивают при комнатной

температуре в течение 2 ч. Добавляют EtOAc и смесь промывают 4 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией с использованием колонки с деактивированным силикагелем и смеси гексан/EtOAc в качестве элюента. Получают 1,31 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 76%.

MN+: 339,4; 341,5 (M; M+2).

Стадия 9: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



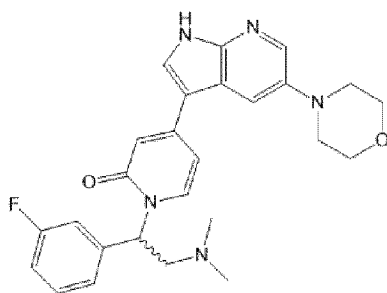
1,31 г (3,86 ммоль, 1 экв.) 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) и 2,45 г (5,01 ммоль, 1,3 экв.) 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина (описанного на стадии 3) растворяют в 13 мл MeCN в атмосфере аргона. Затем добавляют 13 мл 2М раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с получением двухфазной смеси, которую барботируют аргоном в течение 15 мин. Добавляют 135 мг (0,19 ммоль, 0,05 экв.) бис(трифенилфосфин)палладия дихлорида и раствор барботировали аргоном в течение еще 15 мин. Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Затем реакцию разбавляют водой и EtOAc и затем декантируют. Водный слой экстрагируют 2 раза EtOAc. Объединенный органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 2,05 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 86%.

MN+: 616,6 (M+1).

Стадия 10: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он





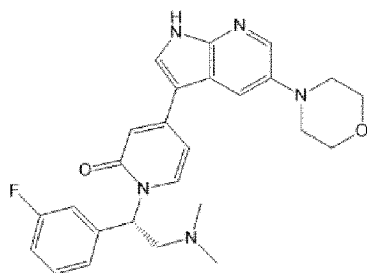
2,05 г (3,33 ммоль, 1 экв.) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) растворяют в 15 мл сухого THF в атмосфере аргона. Затем добавляют 10 мл (10 ммоль, 3 экв.) раствора TBAF (1M в THF) и реакционную смесь перемешивают при 66°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляют при пониженном давлении и добавляют 100 мл насыщенного раствора NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагируют 3 раза EtOAc. Объединенный органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 1,49 г желтого твердого вещества.

Выход: 96%.

MН+: 462,7 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1H); 8,16 (д, J=2,4Гц, 1H); 8,09 (д, J=1,8Гц, 1H); 7,74 (д, J=8,0Гц, 1H); 7,70 (д, J=2,5Гц, 1H); 7,45-7,36 (м, 1H); 7,30-7,18 (м, 2H); 7,18-7,10 (м, 1H); 6,72-6,64 (м, 2H); 6,27-6,16 (м, 1H); 3,84-3,73 (м, 4H); 3,32-3,22 (м, 1H); 3,20-3,08 (м, 4H); 2,80-2,69 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 11: (S)-1-(2-(Диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



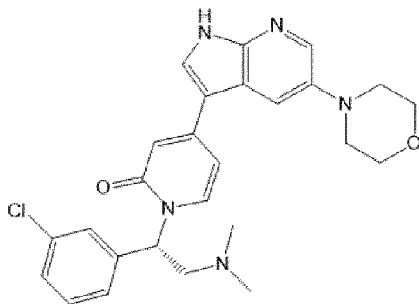
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (R)-энантиомер, за которым следует (+) (S)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 275 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 1,49 г рацемата.

MН+: 462,7 (M+1).

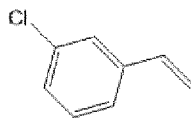
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1H); 8,16 (д, J=2,4Гц, 1H); 8,09 (д, J=1,8Гц, 1H); 7,74 (д, J=8,0Гц, 1H); 7,70 (д, J=2,5Гц, 1H); 7,45-7,36 (м, 1H); 7,30-7,18 (м,

2H); 7,18-7,10 (м, 1H); 6,72-6,64 (м, 2H); 6,27-6,16 (м, 1H); 3,84-3,73 (м, 4H); 3,32-3,22 (м, 1H); 3,20-3,08 (м, 4H); 2,80-2,69 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 2: Синтез (S)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: 1-Хлор-3-винилбензол

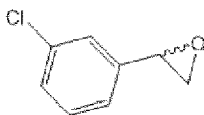


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 10 г (71,1 ммоль) 3-хлорбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 4,05 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 41%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3-Хлорфенил)оксиран

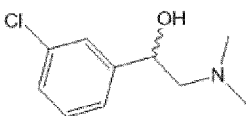


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 4,05 г (29,2 ммоль) 1-хлор-3-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 3,85 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 85%.

МН+: Неионизируемый.

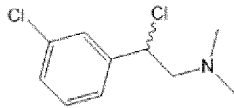
Стадия 3: 1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол



Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 4,15 г (26,9 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 4,06 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 76%.

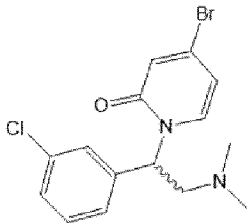
МН+: 200,2; 202,3 (M; M+2).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3-хлорфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амин

Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 4,06 г (20,3 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 4,41 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 99%.

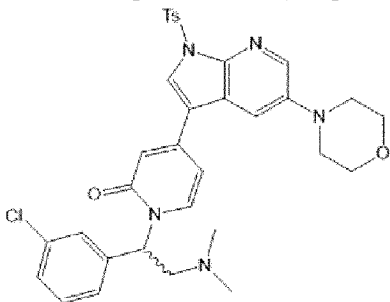
МН+: 218,4; 220,4 (М; М+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 4,41 г (20,3 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амина. Получают 5,02 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 70%.

МН+: 355,2; 357,2 (М; М+2).

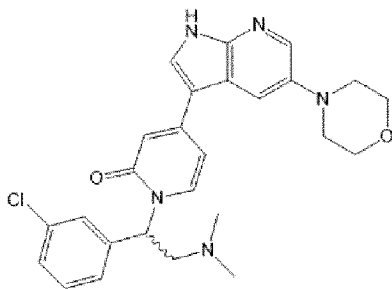
Стадия 6: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 2 г (5,6 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 2,68 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 75%.

МН+: 632,8; 634,8 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



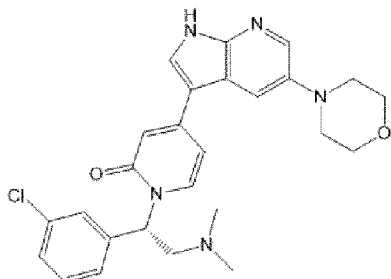
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 10, начиная с 2,68 г (4,2 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 617 мг рацемата.

Выход: 30%.

МН+: 478,5; 480,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,4Гц, 1Н); 8,10 (д, *J*=2,3Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=8,0Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,4Гц, 1Н); 7,47 (с, 1Н); 7,44-7,32 (м, 3Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,23-6,13 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,23 (м, 1Н); 3,20-3,08 (м, 4Н); 2,78-2,67 (м, 1Н); 2,21 (с, 6Н).

Стадия 8: (S)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

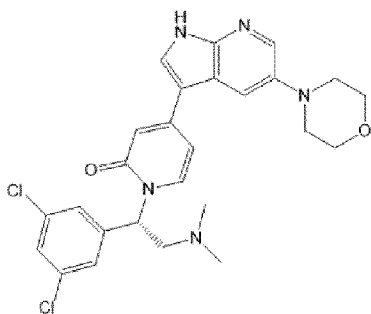


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ЕtОН/DCM/0,1% ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 227 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 617 мг рацемата.

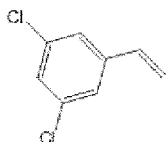
МН+: 478,5; 480,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,4Гц, 1Н); 8,10 (д, *J*=2,3Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=8,0Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,4Гц, 1Н); 7,47 (с, 1Н); 7,44-7,32 (м, 3Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,23-6,13 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,23 (м, 1Н); 3,20-3,08 (м, 4Н); 2,78-2,67 (м, 1Н); 2,21 (с, 6Н).

Пример 3: Синтез (S)-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Стадия 1: 1,3-Дихлор-5-винилбензол

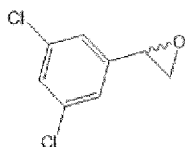


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 2,00 г (11,4 ммоль) 3,5-дихлорбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 495 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 25%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3,5-Дихлорфенил)оксиран

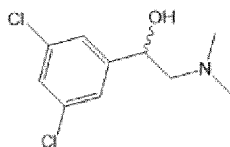


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 495 мг (2,86 ммоль) 1,3-дихлор-5-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 433 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 80%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3,5-Дихлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

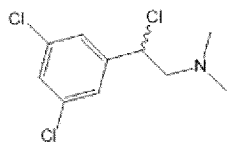


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 433 мг (2,29 ммоль) 2-(3,5-дихлорфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 455 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 85%.

МН+: 234,3; 236,3 (M; M+2).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин

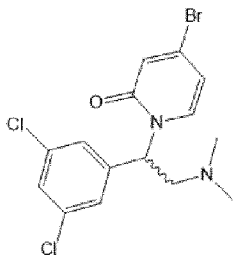


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 455 мг (1,94 ммоль) 1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 521 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 252,3; 254,4 (М; М+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-он

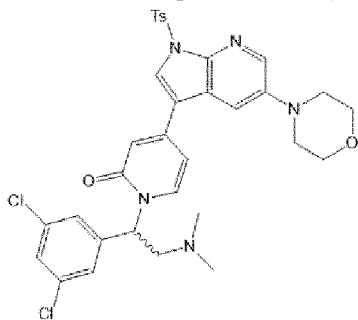


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 521 мг (2,06 ммоль) 2-хлор-2-(3,5-дихлорфенил)-N, N-диметилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-N, N-диметилэтан-1-амина. Получают 276 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 36%.

МН+: 389,5; 391,5; 393,5 (М; М+2; М+4).

Стадия 6: 1-(1-(3,5-Дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



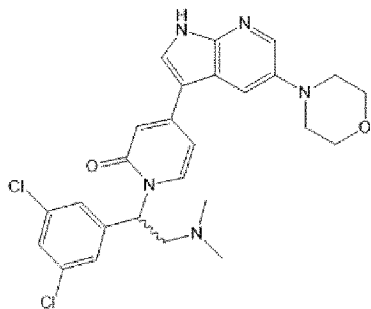
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 276 мг (0,71 ммоль) 4-бром-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-она. Получают 365 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 77%.

МН+: 666,9; 668,8 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



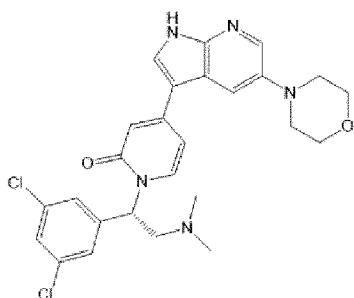
365 мг (0,55 ммоль) 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) суспендируют в 10 мл DMSO и медленно добавляют 1,37 мл (2,74 ммоль, 5 экв.) раствора 2 н NaOH. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем охлаждают до 0°C на водяной бане со льдом и гасят насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Добавляют холодную воду и выпадает белый осадок, который отфильтровывают, промывают несколько раз водой и сушат под вакуумом. Неочищенную смесь наконец очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 226 мг слегка желтоватого твердого вещества.

Выход: 80%.

MН<sup>+</sup>: 512,7; 514,6 (M; M+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,11 (д, *J*=2,8Гц, 1H); 7,79 (д, *J*=7,3Гц, 1H); 7,71 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 7,59-7,55 (м, 1H); 7,46 (д, *J*=1,8Гц, 2H); 6,74-6,66 (м, 2H); 6,17-6,08 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,34-3,23 (м, 1H); 3,20-3,09 (м, 4H); 2,80-2,70 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



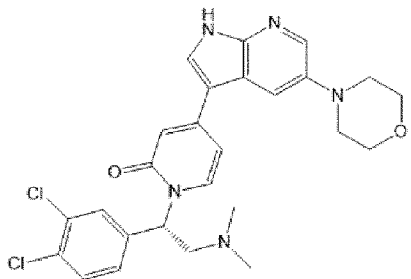
Энантимеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 25 мг указанного в заголовке соединения.

MН<sup>+</sup>: 512,7; 514,6 (M; M+2).

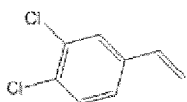
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,11 (д,

$J=2,8\text{Гц}$ , 1H); 7,79 (д,  $J=7,3\text{Гц}$ , 1H); 7,71 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 7,59-7,55 (м, 1H); 7,46 (д,  $J=1,8\text{Гц}$ , 2H); 6,74-6,66 (м, 2H); 6,17-6,08 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,34-3,23 (м, 1H); 3,20-3,09 (м, 4H); 2,80-2,70 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 4: Синтез (S)-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она



Стадия 1: 1,2-Дихлор-4-винилбензол

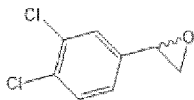


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 2,00 г (11,4 ммоль) 3,4-дихлорбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 850 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 43%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3,4-Дихлорфенил)оксиран

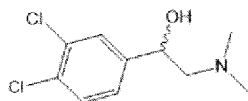


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 850 мг (4,91 ммоль) 1,2-дихлор-4-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 630 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 68%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3,4-Дихлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

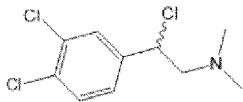


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 630 мг (3,33 ммоль) 2-(3,4-дихлорфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 692 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 89%.

МН+: 234,3; 236,2 (M; M+2).

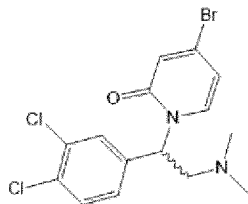


Стадия 4: 2-Хлор-2-(3,4-дихлорфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин

Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 692 мг (2,96 ммоль) 1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 760 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

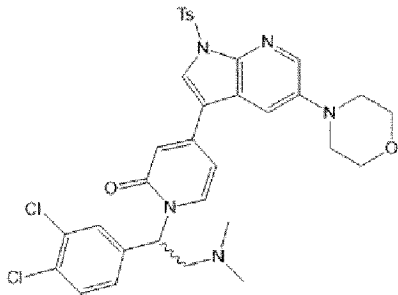
МН+: 252,2; 254,2 (М; М+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 760 мг (3,01 ммоль) 2-хлор-2-(3,4-дихлорфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 553 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 47%.

МН+: 389,4; 391,3 (М; М+2).

Стадия 6: 1-(1-(3,4-Дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

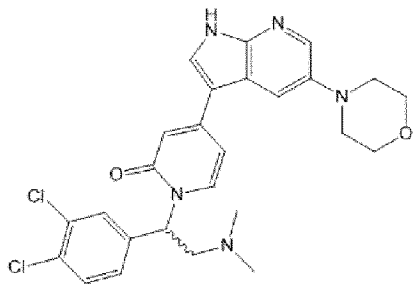
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 276 мг (0,71 ммоль) 4-бром-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 334 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 71%.

МН+: 666,6; 668,4 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



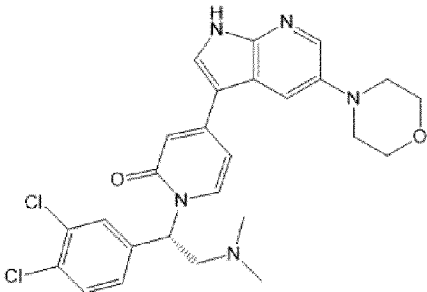
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 334 мг (0,50 ммоль) 1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 199 мг рацемата.

Выход: 77%.

МН+: 512,5; 514,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,11 (д, *J*=2,9Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=7,2Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,1Гц, 2Н); 7,64 (д, *J*=8,4Гц, 1Н); 7,39-7,33 (м, 1Н); 6,73-6,66 (м, 2Н); 6,20-6,10 (м, 1Н); 3,82-3,73 (м, 4Н); 3,33-3,23 (м, 1Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 2,79-2,69 (м, 1Н); 2,20 (с, 6Н).

Стадия 8: (*S*)-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

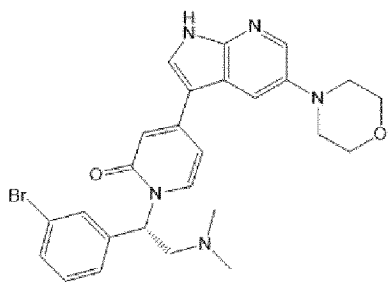


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 39 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 199 мг рацемата.

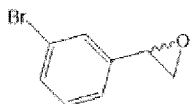
МН+: 512,5; 514,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,11 (д, *J*=2,9Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=7,2Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,1Гц, 2Н); 7,64 (д, *J*=8,4Гц, 1Н); 7,39-7,33 (м, 1Н); 6,73-6,66 (м, 2Н); 6,20-6,10 (м, 1Н); 3,82-3,73 (м, 4Н); 3,33-3,23 (м, 1Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 2,79-2,69 (м, 1Н); 2,20 (с, 6Н).

Пример 5: Синтез (*S*)-1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 2-(3-Бромфенил)оксиран

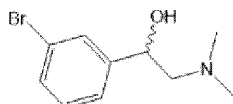


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 2 г (11 ммоль) 1-бром-3-винилбензола вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 2,12 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 98%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 1-(3-Бромфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

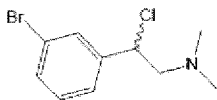


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 2,12 г (10,7 ммоль) 2-(3-бромфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 2,11 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 97%.

МН+: 244,3; 246,4 (М; М+2).

Стадия 3: 2-(3-Бромфенил)-2-хлор-*N,N*-диметилэтан-1-амин

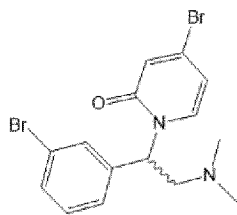


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 2,11 г (8,6 ммоль) 1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 2,30 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 262,4; 264,3 (М; М+2).

Стадия 4: 4-бром-1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

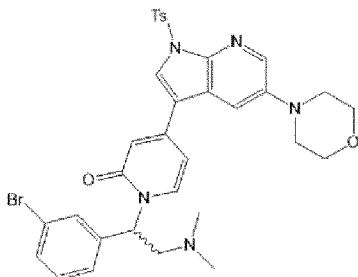


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 2,30 г (20,3 ммоль) 2-(3-бромфенил)-2-хлор-*N, N*-диметилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амина. Получают 1,85 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 52%.

МН+: 399,3; 401,4 (М; М+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Бромфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

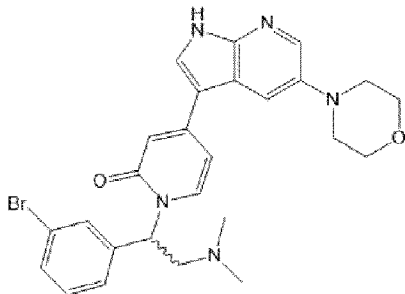


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 1,85 г (4,6 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 2,72 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 88%.

МН+: 676,8; 678,8 (М; М+2).

Стадия 6: 1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



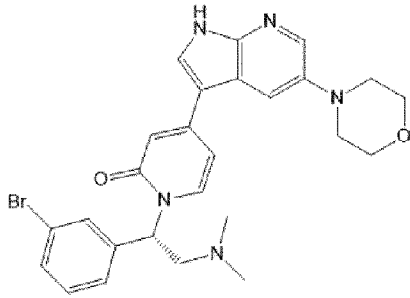
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 1,04 г (1,54 ммоль) 1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 681 мг рацемата.

Выход: 85%.

МН+: 522,6; 524,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,09 (с, 1Н); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,62-7,57 (м, 1Н); 7,53-7,47 (м, 1Н); 7,42-7,37 (м, 1Н); 7,33 (т, *J*=7,8Гц, 1Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,20-6,12 (м, 1Н); 3,83-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,24 (м, 1Н); 3,20-3,08 (м, 4Н); 2,78-2,68 (м, 1Н); 2,21 (с, 6Н).

Стадия 7: (*S*)-1-(1-(3-бромфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

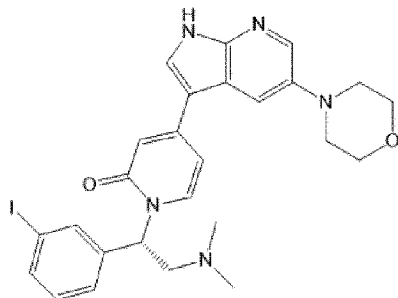


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ЕtОН/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 292 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 681 мг рацемата.

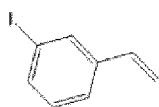
МН+: 522,6; 524,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,09 (с, 1Н); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,62-7,57 (м, 1Н); 7,53-7,47 (м, 1Н); 7,42-7,37 (м, 1Н); 7,33 (т, *J*=7,8Гц, 1Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,20-6,12 (м, 1Н); 3,83-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,24 (м, 1Н); 3,20-3,08 (м, 4Н); 2,78-2,68 (м, 1Н); 2,21 (с, 6Н).

Пример 6: Синтез (*S*)-1-(2-(диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-йод-3-винилбензол



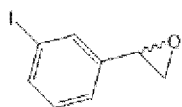
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 5 г (21,5 ммоль) 3-йодбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 3,20 г

указанного в заголовке соединения.

Выход: 65%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3-Йодфенил)оксиран

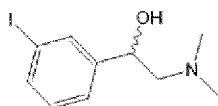


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 3,20 г (13,91 ммоль) 1-йод-3-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 2,78 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 81%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 2-(Диметиламино)-1-(3-йодфенил)этан-1-ол

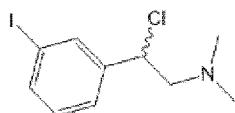


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 2,78 г (26,9 ммоль) 2-(3-йодфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 2,54 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 77%.

МН+: 292,2 (M+1).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3-йодфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин

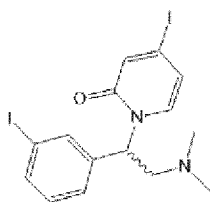


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 1,25 г (4,3 ммоль) 2-(диметиламино)-1-(3-йодфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 1,59 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 310,3; 312,3 (M; M+2).

Стадия 5: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1H)-он



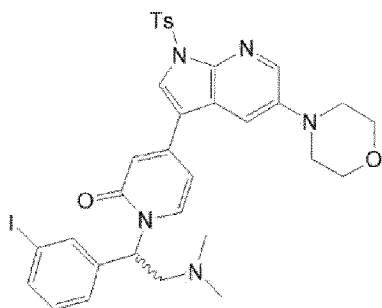
К смеси 1,04 г (4,70 ммоль, 1 экв.) 4-йодпиридин-2-(1H)-она и 1,68 г (5,20 ммоль,

1,1 экв.) карбоната цезия в 10 мл сухого DMF, добавляют при 0°C раствор 1,59 г (5,14 ммоль, 1 экв.) 2-хлор-2-(3-йодфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) в 5 мл сухого DMF. Затем раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч 30. Добавляют EtOAc и смесь промывают 4 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией с использованием колонки с деактивированным силикагелем и смеси гексан/EtOAc в качестве элюента. Получают 1,11 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 52%.

МН+: 495,6 (M+1).

Стадия 6: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

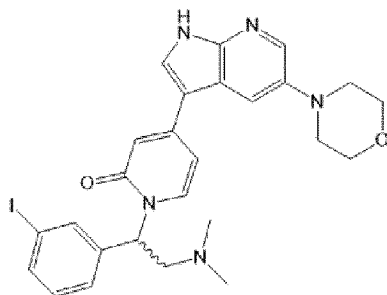


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 1,11 г (22,5 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 589 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 80%.

МН+: 724,5 (M+1).

Стадия 7: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



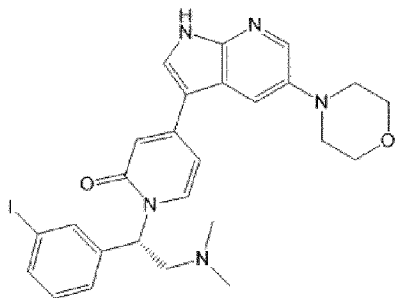
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 875 мг (1,21 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 674 мг рацемата.

Выход: 97%.

МН+: 570,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (д, *J*=2,9Гц, 1H); 7,79-7,73 (м, 2H); 7,72-7,64 (м, 2H); 7,44-7,38 (м, 1H); 7,17 (т, *J*=7,8Гц, 1H); 6,72-6,65 (м, 2H); 6,18-6,09 (м, 1H); 3,85-3,73 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,20-3,08 (м, 4H); 2,73-2,64 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(2-(Диметиламино)-1-(3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

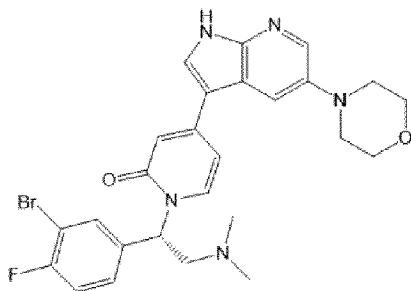


Энантимеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 262 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 674 мг рацемата.

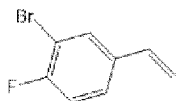
МН+: 570,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (д, *J*=2,9Гц, 1H); 7,79-7,73 (м, 2H); 7,72-7,64 (м, 2H); 7,44-7,38 (м, 1H); 7,17 (т, *J*=7,8Гц, 1H); 6,72-6,65 (м, 2H); 6,18-6,09 (м, 1H); 3,85-3,73 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,20-3,08 (м, 4H); 2,73-2,64 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Пример 7: Синтез (*S*)-1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 2-бром-1-фтор-4-винилбензол



Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с

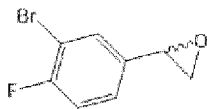


2,61 г (12,9 ммоль) 3-бром-4-фторбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 1,37 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 53%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3-бром-4-фторфенил)оксиран

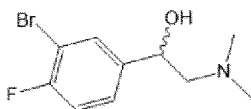


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 1,37 г (6,81 ммоль) 2-бром-1-фтор-4-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 1,13 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 76%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

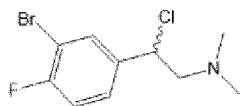


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 1,13 г (5,21 ммоль) 2-(3-бром-4-фторфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 1,05 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 77%.

МН+: 262,2; 264,3 (M; M+2).

Стадия 4: 2-(3-бром-4-фторфенил)-2-хлор-N, N-диметилэтан-1-амин

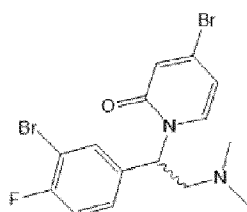


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 1,05 г (4,00 ммоль) 1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 1,30 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 280,3; 282,3 (M; M+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-он

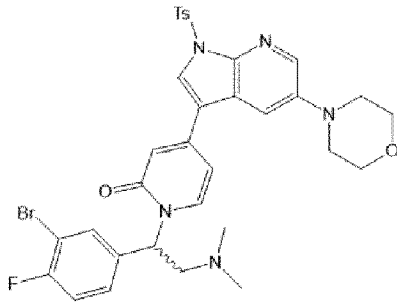


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 1,30 г (4,64 ммоль) 2-(3-бром-4-фторфенил)-2-хлор-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 733 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 38%.

МН+: 417,3; 419,3; 421,2 (М; М+2; М+4).

Стадия 6: 1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

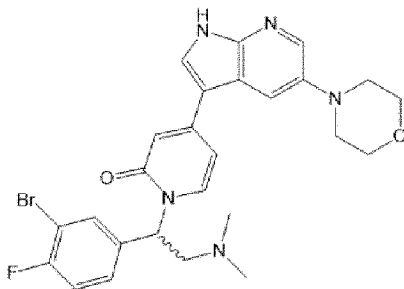


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 733 мг (1,74 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-он. Получают 1,00 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 82%.

МН+: 694,6; 696,5 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 640 мг (0,92 ммоль) 1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он. Получают 464 мг рацемата.

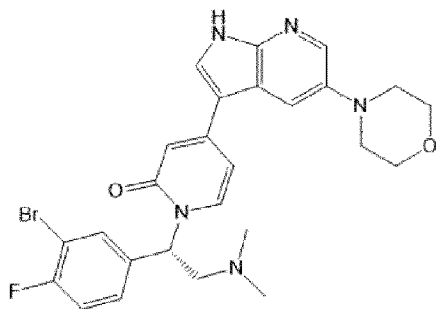
Выход: 93%.

МН+: 540,5; 542,4 (М; М+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,80-7,73 (м, 2H); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 7,48-7,41 (м, 1H); 7,38 (т, *J*=8,7Гц, 1H); 6,72-6,66 (м, 2H); 6,21-6,12 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,77-2,67

(м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Стадия 8: (S)-1-(1-(3-бром-4-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он

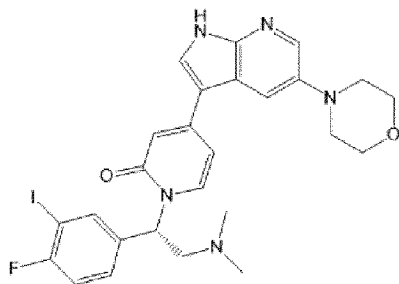


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 206 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 464 мг рацемата.

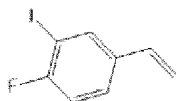
МН+: 540,5; 542,4 (M; M+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,80-7,73 (м, 2H); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 7,48-7,41 (м, 1H); 7,38 (т, *J*=8,7Гц, 1H); 6,72-6,66 (м, 2H); 6,21-6,12 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,77-2,67 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Пример 8: Синтез (S)-1-(2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она



Стадия 1: 1-фтор-2-йод-4-винилбензол



Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 3,5 г (14,0 ммоль) 4-фтор-3-йодбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 2,13 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 61%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(4-фтор-3-йодфенил)оксиран

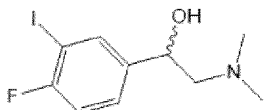


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 2,13 г (8,58 ммоль) 1-фтор-2-йод-4-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 1,99 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 88%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 2-(Диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этан-1-ол

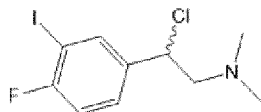


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 1,99 г (7,54 ммоль) 2-(4-фтор-3-йодфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 1,57 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 67%.

МН+: 310,5 (M+1).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(4-фтор-3-йодфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин

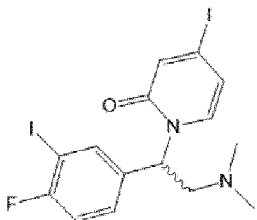


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 1,57 г (5,08 ммоль) 2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 1,64 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 98%.

МН+: 328,4 (M+1).

Стадия 5: 1-(2-(Диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1H)-он

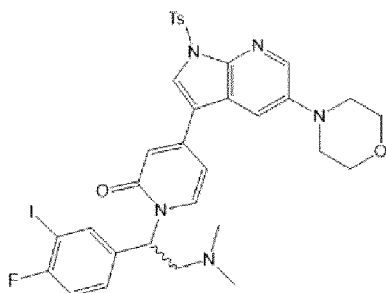


Соединение получают по способу, описанному в примере 6, Стадия 5, начиная с 1,57 г (5,08 ммоль) 2-хлор-2-(4-фтор-3-йодфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-йодфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин. Получают 555 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 22%.

МН+: 513,5 (M+1).

Стадия 6: 1-(2-(Диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

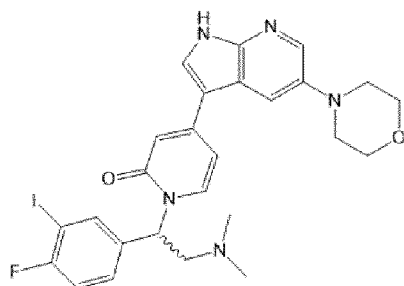


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 555 мг (1,08 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 780 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 97%.

МН+: 742,8 (M+1).

Стадия 7: 1-(2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



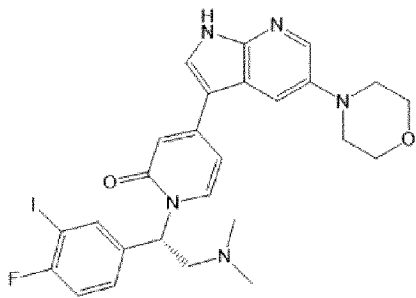
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 760 мг (1,02 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 240 мг рацемата, а затем 87 мг указанного в заголовке соединения после хирального разделения ((+)(*S*)-энантиомер).

Выход: 40%.

МН+: 588,4 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,16 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,91-7,85 (м, 1H); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1H); 7,69 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,49-7,41 (м, 1H); 7,26 (т, *J*=8,3Гц, 1H); 6,72-6,64 (м, 2H); 6,19-6,08 (м, 1H); 3,84-3,72 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,73-2,65 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(2-(диметиламино)-1-(4-фтор-3-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

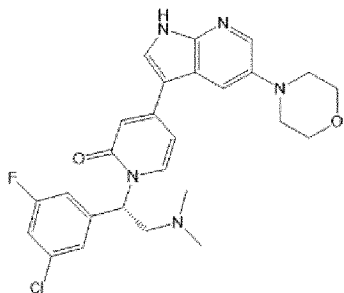


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 87 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 240 мг рацемата.

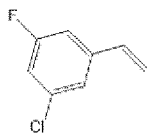
МН+: 588,4 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,16 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,91-7,85 (м, 1H); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1H); 7,69 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,49-7,41 (м, 1H); 7,26 (т, *J*=8,3Гц, 1H); 6,72-6,64 (м, 2H); 6,19-6,08 (м, 1H); 3,84-3,72 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,73-2,65 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Пример 9: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-Хлор-3-фтор-5-винилбензол

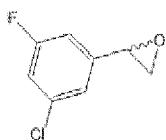


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 5 г (31,5 ммоль) 3-хлор-5-фторбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 3,07 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 62%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3-Хлор-5-фторфенил)оксиран

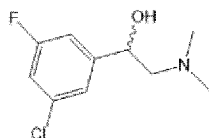


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 3,07 г (20 ммоль) 1-хлор-3-фтор-5-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 1,55 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 46%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

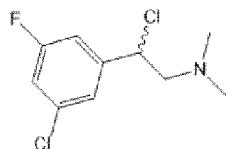


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 300 мг (1,74 ммоль) 2-(3-хлор-5-фторфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 136 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 36%.

МН+: 218,4; 220,4 (М; М+2).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3-хлор-5-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин

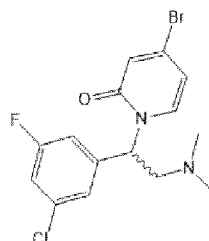


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 136 мг (0,62 ммоль) 1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 145 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 98%.

МН+: 236,2; 238,2 (М; М+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он



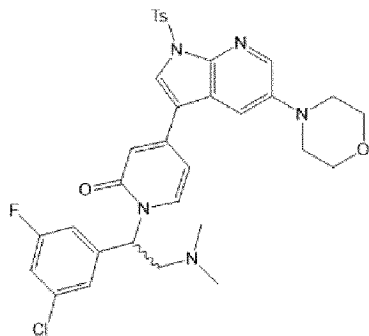
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 145 мг (0,61 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлор-5-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин

(описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амина. Получают 90 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 39%.

МН+: 373,3; 375,5 (М; М+2).

Стадия 6: 1-(1-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

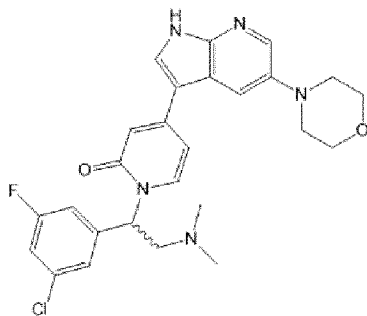


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 90 мг (0,24 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 94 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 60%.

МН+: 650,5; 652,6 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



94 мг (0,14 ммоль) 1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) суспендируют в 5 мл MeCN и 2,5 мл 2М раствора Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь перемешивают при 120°C под микроволновым излучением в герметичной пробирке (150 Вт) в течение 1 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc и промывают 3 раза водой. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт наконец очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 16 мг белого твердого вещества.

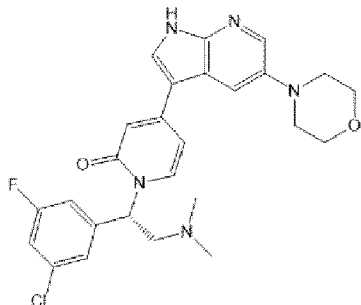
Выход: 23%.

МН+: 588,7 (М+1).



$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц):  $\delta$  12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д,  $J=2,5$ Гц, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,77 (д,  $J=7,6$ Гц, 1H); 7,70 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,43-7,36 (м, 1H); 7,34-7,24 (м, 2H); 6,74-6,67 (м, 2H); 6,20-6,11 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,34-3,23 (м, 1H); 3,19-3,09 (м, 4H); 2,81-2,71 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(1-(3-Хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

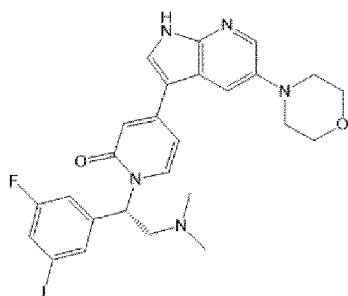


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 5 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 16 мг рацемата.

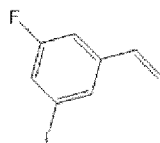
МН+: 588,7 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц):  $\delta$  12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д,  $J=2,5$ Гц, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,77 (д,  $J=7,6$ Гц, 1H); 7,70 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,43-7,36 (м, 1H); 7,34-7,24 (м, 2H); 6,74-6,67 (м, 2H); 6,20-6,11 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,34-3,23 (м, 1H); 3,19-3,09 (м, 4H); 2,81-2,71 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 10: Синтез (*S*)-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



**Стадия 1: 1-фтор-3-йод-4-винилбензол**

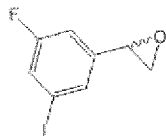


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 2 г (7,96 ммоль) 3-фтор-5-йодбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 873 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 44%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3-фтор-5-йодфенил)оксиран

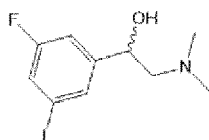


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 873 мг (3,5 ммоль) 1-фтор-3-йод-4-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 432 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 47%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 2-(Диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этан-1-ол

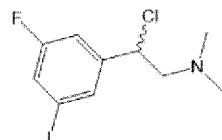


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 376 мг (1,40 ммоль) 2-(3-фтор-5-йодфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 295 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 67%.

МН+: 310,3 (M+1).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3-фтор-5-йодфенил)-N, N-димилэтан-1-амин

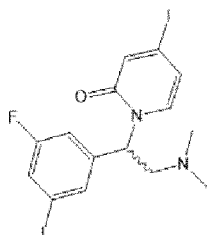


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 351 мг (1,14 ммоль) 2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 328 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 88%.

МН+: 388,3 (M+1).

Стадия 5: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1H)-он

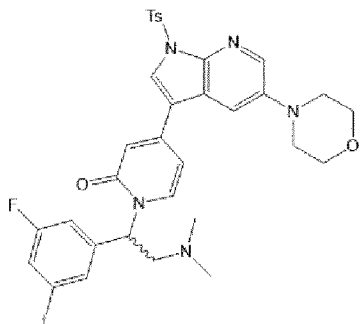


Соединение получают по способу, описанному в примере 6, Стадия 5, начиная с 328 мг (0,85 ммоль) 2-хлор-2-(3-фтор-5-йодфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-йодфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 236 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 54%.

МН+: 513,2 (M+1).

Стадия 6: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

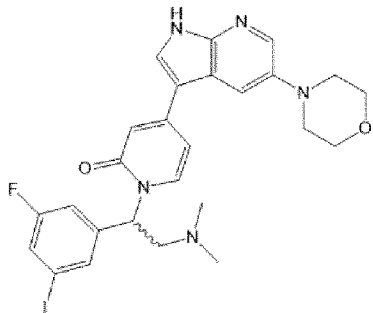


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 236 мг (0,46 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-йодпиридин-2(1*H*)-он (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-он. Получают 340 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 99%.

МН+: 742,5 (M+1).

Стадия 7: 1-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 207 мг (0,28 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он. Получают 97 мг рацемата.

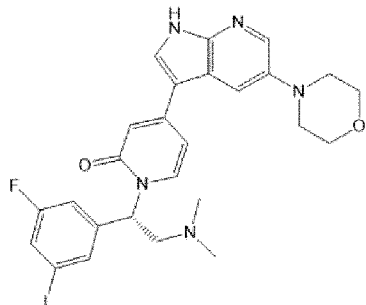
Выход: 59%.

МН+: 588,6 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H);

7,77 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H); 7,71 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,64-7,57 (м, 2H); 7,35-7,28 (м, 1H); 6,74-6,67 (м, 2H); 6,17-6,08 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,34-3,22 (м, 1H); 3,19-3,08 (м, 4H); 2,78-2,68 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фтор-5-йодфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

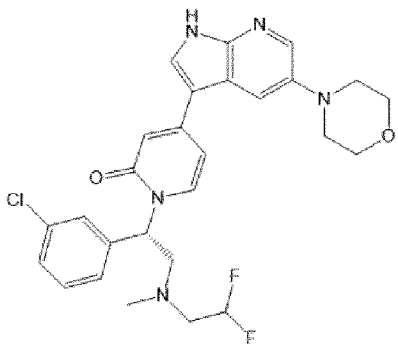


Энантимеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 2,9 мг указанного в заголовке соединения.

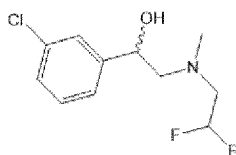
МН+: 588,6 (M+1).

$^1$ H ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д,  $J=2,5$ Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,77 (д,  $J=7,8$ Гц, 1H); 7,71 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,64-7,57 (м, 2H); 7,35-7,28 (м, 1H); 6,74-6,67 (м, 2H); 6,17-6,08 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,34-3,22 (м, 1H); 3,19-3,08 (м, 4H); 2,78-2,68 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Пример 11: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-(3-Хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этан-1-ол



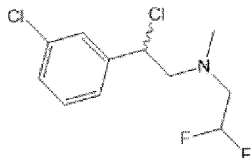
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 500 мг (3,23 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 Стадия 2) вместо

2-(3-фторфенил)оксирана, и 843 мг (6,46 ммоль) (2,2-дифторэтил)(метил)амин гидрохлорида вместо диметиламина. Получают 277 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 34%.

МН+: 250,4; 252,3 (М; М+2).

Стадия 2: 2-Хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(2,2-дифторэтил)-*N*-метилэтан-1-амин

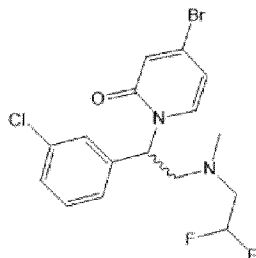


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 277 мг (1,10 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 302 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 268,4; 270,3 (М; М+2).

Стадия 3: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

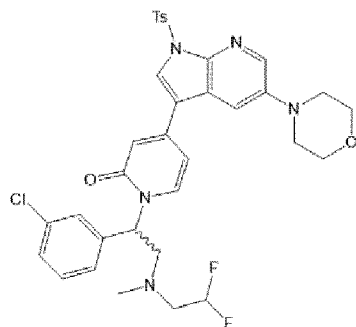


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 302 мг (1,10 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(2,2-дифторэтил)-*N*-метилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 197 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 44%.

МН+: 405,4; 407,4; 409,3 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



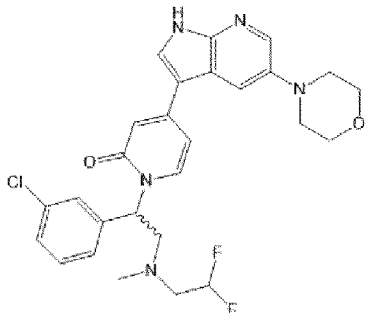
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 197 мг (0,49 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она.

Получают 341 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 682,6; 684,0 (М; М+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



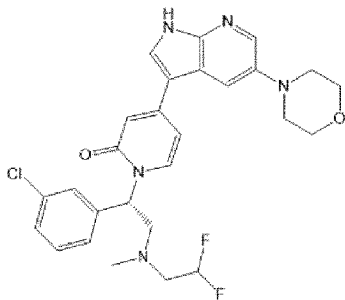
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 341 мг (0,49 ммоль) 1-(1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 137 мг рацемата.

Выход: 51%.

МН+: 528,5; 530,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 8,11 (д, *J*=2,9Гц, 1H); 7,73 (д, *J*=8,1Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,50-7,46 (м, 1H); 7,43-7,33 (м, 3H); 6,73-6,67 (м, 2H); 6,24-6,17 (м, 1H); 6,06 (дт, *J*=55,8 и 4,3Гц, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,50-3,41 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 5H); 2,99-2,79 (м, 2H); 2,37 (с, 3H).

Стадия 6: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2,2-дифторэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



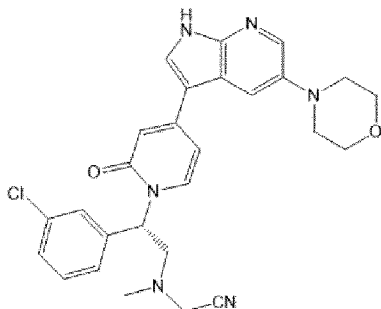
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1% ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер,

за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 19 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 137 мг рацемата.

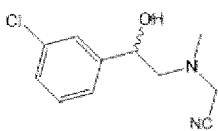
МН+: 528,5; 530,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,04 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 8,11 (д, *J*=2,9Гц, 1Н); 7,73 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,50-7,46 (м, 1Н); 7,43-7,33 (м, 3Н); 6,73-6,67 (м, 2Н); 6,24-6,17 (м, 1Н); 6,06 (дт, *J*=55,8 и 4,3Гц, 1Н); 3,83-3,74 (м, 4Н); 3,50-3,41 (м, 1Н); 3,18-3,08 (м, 5Н); 2,99-2,79 (м, 2Н); 2,37 (с, 3Н).

Пример 12: Синтез (*S*)-2-((2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)амино)ацетонитрила



Стадия 1: 2-((2-(3-Хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетонитрил

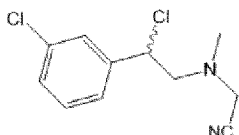


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 500 мг (3,23 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 стадия 2) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана, и 688 мг (6,46 ммоль) 2-(метиламино)ацетонитрил гидрохлорида вместо диметиламина. Получают 398 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 55%.

МН+: 225,4; 227,1 (М; М+2).

Стадия 2: 2-((2-Хлор-2-(3-хлорфенил)этил)(метил)амино)ацетонитрил

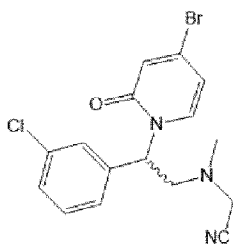


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 398 мг (1,77 ммоль) 2-((2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)(метил)амино)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 430 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 243,3; 245,2 (М; М+2).

Стадия 3: 2-((2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(3-хлорфенил)этил)(метил)амино)ацетонитрил

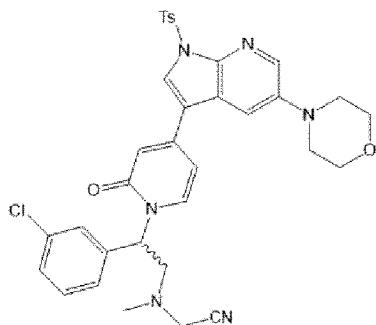


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 430 мг (1,77 ммоль) 2-((2-хлор-2-(3-хлорфенил)этил)(метил)амино)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амина. Получают 205 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 30%.

МН+: 380,4; 382,3; 384,3 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 2-((2-(3-Хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)амино)ацетонитрил

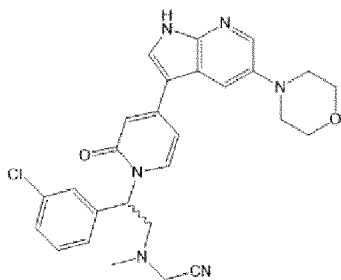


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 205 мг (0,54 ммоль) 2-((2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(3-хлорфенил)этил)(метил)амино)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 346 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 98%.

МН+: 657,6; 659,6 (М; М+2).

Стадия 5: 2-((2-(3-Хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)амино)ацетонитрил



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 346 мг (0,52 ммоль) 2-((2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-



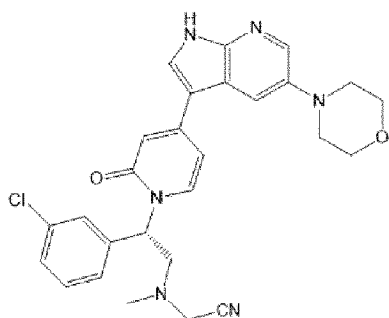
*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)амино)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 150 мг рацемата.

Выход: 56%.

МН+: 503,5; 505,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,11 (с, 1Н); 7,73 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,51-7,47 (м, 1Н); 7,46-7,34 (м, 3Н); 6,74-6,68 (м, 2Н); 6,26-6,17 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 6Н); 3,52-3,41 (м, 1Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 3,00-2,90 (м, 1Н); 2,33 (с, 3Н).

Стадия 6: (*S*)-2-((2-(3-Хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)амино)ацетонитрил

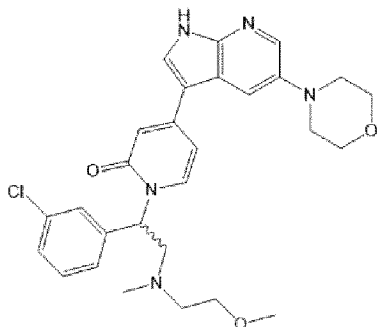


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ЕtОН/DCM/0,1% ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 58 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 150 мг рацемата.

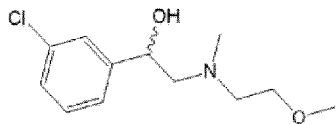
МН+: 503,5; 505,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,11 (с, 1Н); 7,73 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,51-7,47 (м, 1Н); 7,46-7,34 (м, 3Н); 6,74-6,68 (м, 2Н); 6,26-6,17 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 6Н); 3,52-3,41 (м, 1Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 3,00-2,90 (м, 1Н); 2,33 (с, 3Н).

Пример 13: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-(3-Хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этан-1-ол

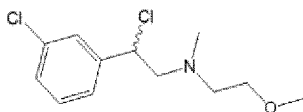


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 400 мг (2,59 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 стадия 2) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана, и 462 мг (5,18 ммоль) *N*-(2-метоксиэтил)метиламина вместо диметиламина. Получают 470 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 74%.

МН+: 244,4; 246,2 (М; М+2).

Стадия 2: 2-Хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метилэтан-1-амин

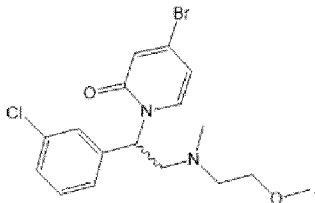


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 470 мг (1,93 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 552 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 262,4; 264,3 (М; М+2).

Стадия 3: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

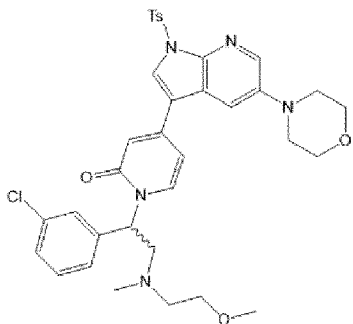


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 506 мг (1,92 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амина. Получают 525 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 68%.

МН+: 399,3; 401,4; 403,2 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

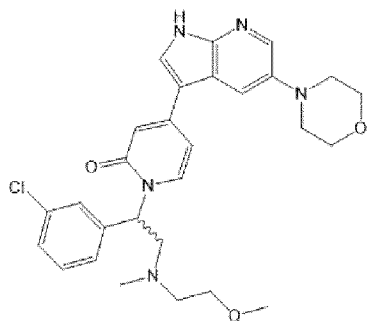


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 262 мг (0,66 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 421 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 95%.

МН+: 676,7; 678,0 (М; М+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



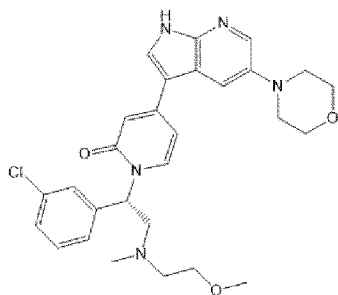
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 421 мг (0,62 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 240 мг рацемата.

Выход: 74%.

МН+: 522,6; 524,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,12 (с, 1H); 7,75 (д, *J*=7,8Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 7,49-7,45 (м, 1H); 7,43-7,30 (м, 3H); 6,73-6,67 (м, 2H); 6,23-6,14 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,45-3,31 (м, 3H); 3,20 (с, 3H); 3,18-3,09 (м, 4H); 3,00-2,91 (м, 1H); 2,65-2,57 (м, 2H); 2,26 (с, 3H).

Стадия 6: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((2-метоксиэтил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

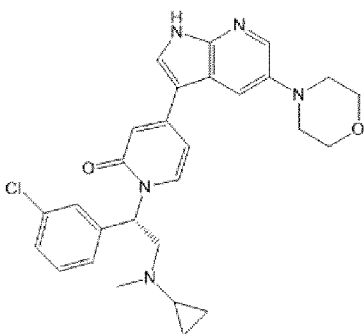


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 56 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 240 мг рацемата.

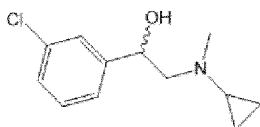
МН+: 522,6; 524,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,12 (с, 1H); 7,75 (д, *J*=7,8Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 7,49-7,45 (м, 1H); 7,43-7,30 (м, 3H); 6,73-6,67 (м, 2H); 6,23-6,14 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,45-3,31 (м, 3H); 3,20 (с, 3H); 3,18-3,09 (м, 4H); 3,00-2,91 (м, 1H); 2,65-2,57 (м, 2H); 2,26 (с, 3H).

Пример 14: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-(3-Хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этан-1-ол

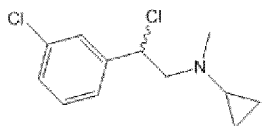


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 400 мг (2,59 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 стадия 2) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана, и 557 мг (5,18 ммоль) *N*-циклопропилметиламин гидрохлорида вместо диметиламина. Получают 412 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 70%.

МН+: 226,4; 228,3 (М; М+2).

Стадия 2: *N*-(2-Хлор-2-(3-хлорфенил)этил)-*N*-метилциклопропанамин

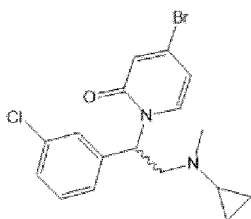


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 402 мг (1,78 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 505 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 58%.

МН+: 244,3; 246,3 (М; М+2).

Стадия 3: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)пиридин-2(1H)-он

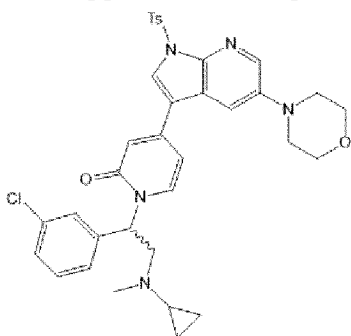


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 505 мг (2,07 ммоль) *N*-(2-хлор-2-(3-хлорфенил)этил)-*N*-метилциклопропанамина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N*, *N*-диметилэтан-1-амина. Получают 253 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 32%.

МН+: 381,3; 383,3; 385,3 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он

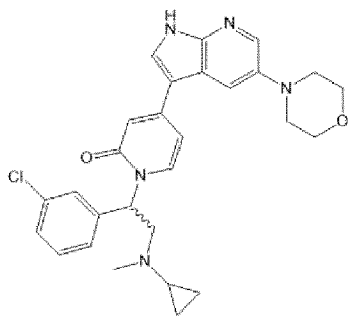


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 253 мг (0,66 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-она. Получают 210 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 48%.

МН+: 658,4; 659,7; 660,6 (М; М+1; М+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



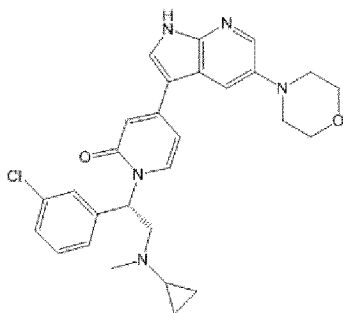
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 210 мг (0,32 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 146 мг рацемата.

Выход: 91%.

МН+: 504,6; 506,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,12 (с, 1Н); 7,77 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,50-7,46 (м, 1Н); 7,43-7,33 (м, 3Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,30-6,20 (м, 1Н); 3,83-3,74 (м, 4Н); 3,53-3,41 (м, 1Н); 3,18-3,10 (м, 4Н); 3,08-2,99 (м, 1Н); 2,32 (с, 3Н); 1,78-1,69 (м, 1Н); 0,45-0,36 (м, 2Н); 0,25-0,14 (м, 2Н).

Стадия 6: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(циклопропил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



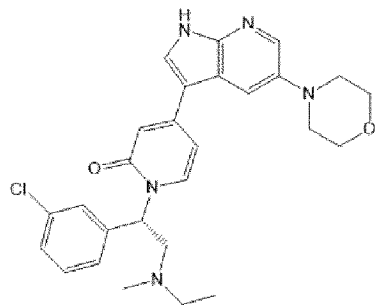
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ЕtОН/DCM/0,1%ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 38 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 146 мг рацемата.

МН+: 504,6; 506,5 (М; М+2).

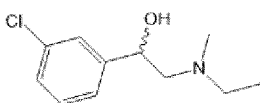
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,12 (с, 1Н); 7,77 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,50-7,46 (м, 1Н); 7,43-7,33 (м, 3Н); 6,72-6,65 (м, 2Н); 6,30-6,20 (м, 1Н); 3,83-3,74 (м, 4Н); 3,53-3,41 (м, 1Н); 3,18-3,10 (м, 4Н); 3,08-2,99

(м, 1H); 2,32 (с, 3H); 1,78-1,69 (м, 1H); 0,45-0,36 (м, 2H); 0,25-0,14 (м, 2H).

Пример 15: Синтез (S)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она



Стадия 1: 1-(3-Хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-ол

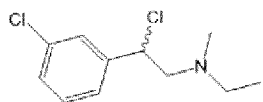


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, стадия 6, начиная с 400 мг (2,59 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 стадия 2) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана, и 495 мг (5,18 ммоль) *N*-метилэтанамин гидрохлорида вместо диметиламина. Получают 103 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 19%.

МН+: 214,3; 216,2 (М; М+2).

Стадия 2: 2-Хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-этил-*N*-метилэтан-1-амин

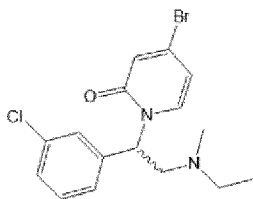


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 103 мг (0,48 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 125 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 232,3; 234,2 (М; М+2).

Стадия 3: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)пиридин-2(1H)-он



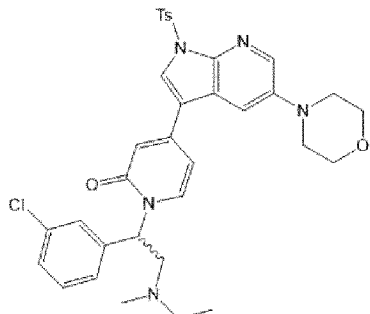
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 125 мг (0,54 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-этил-*N*-метилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N*, *N*-диметилэтан-1-амин.

Получают 78 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 39%.

МН+: 369,4; 371,3; 373,3 (M; M+2; M+4).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

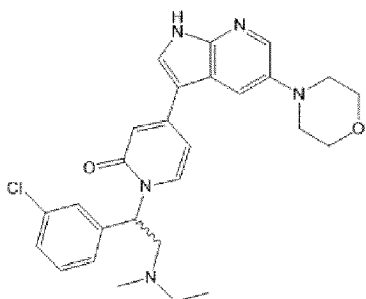


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 78 мг (0,21 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 128 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 94%.

МН+: 646,7; 648,6 (M; M+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 128 мг (0,20 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 45 мг рацемата.

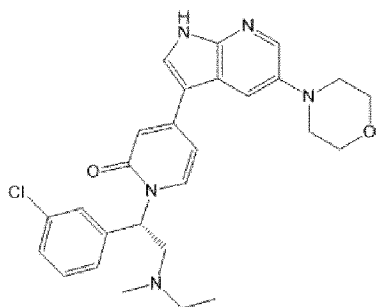
Выход: 46%.

МН+: 492,6; 494,6 (M; M+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1H); 8,16 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,74 (д, *J*=8,0Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,49-7,45 (м, 1H); 7,43-7,34 (м, 3H); 6,71-6,66 (м, 2H); 6,22-6,15 (м, 1H); 3,82-3,74 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,17-3,10 (м, 4H); 2,91-2,83 (м, 1H); 2,51-2,40 (м, 2H); 2,21 (с, 3H); 0,95 (т, *J*=7,1Гц, 3H).



Стадия 6: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(этил(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

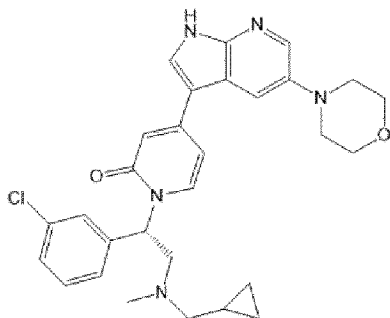


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 16 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 45 мг рацемата.

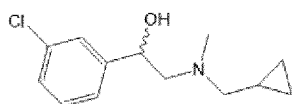
МН+: 492,6; 494,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1Н); 8,16 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 8,09 (с, 1Н); 7,74 (д, *J*=8,0Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,49-7,45 (м, 1Н); 7,43-7,34 (м, 3Н); 6,71-6,66 (м, 2Н); 6,22-6,15 (м, 1Н); 3,82-3,74 (м, 4Н); 3,34-3,24 (м, 1Н); 3,17-3,10 (м, 4Н); 2,91-2,83 (м, 1Н); 2,51-2,40 (м, 2Н); 2,21 (с, 3Н); 0,95 (т, *J*=7,1Гц, 3Н).

Пример 16: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-(3-Хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этан-1-ол

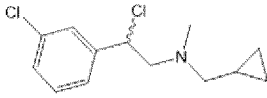


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 400 мг (2,59 ммоль) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2 стадия 2) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана, и 630 мг (5,18 ммоль) 1-циклопропил-*N*-метилметанамин гидрохлорида вместо диметиламина. Получают 183 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 29%.

МН+: 240,4; 242,2 (М; М+2).

Стадия 2: 2-Хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(циклопропилметил)-*N*-метилэтан-1-амин

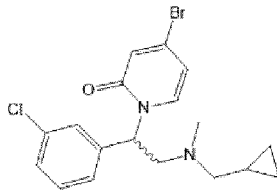


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 183 мг (0,76 ммоль) 1-(3-хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 220 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 258,4; 260,2 (М; М+2).

Стадия 3: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

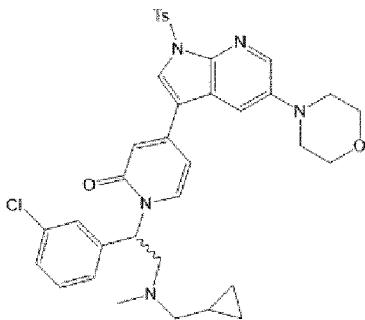


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 220 мг (0,85 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N*-(циклопропилметил)-*N*-метилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амина. Получают 115 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 34%.

МН+: 395,4; 397,4; 399,3 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

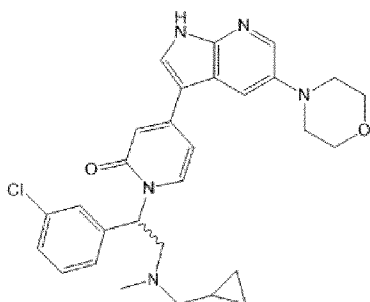


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 115 мг (0,29 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 144 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 73%.

МН+: 672,7; 674,7 (М; М+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



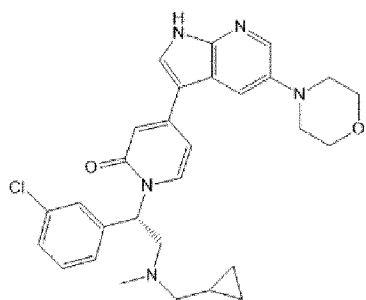
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 144 мг (0,21 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 68 мг рацемата.

Выход: 61%.

МН+: 518,7; 520,6 (М; М+2).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1H); 8,14 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,09 (с, 1H); 7,71 (д, *J*=7,3Гц, 1H); 7,69 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,49-7,45 (м, 1H); 7,42-7,32 (м, 3H); 6,71-6,64 (м, 2H); 6,24-6,16 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,36-3,26 (м, 1H); 3,17-3,09 (м, 4H); 2,99-2,91 (м, 1H); 2,31 (д, *J*=6,6Гц, 2H); 2,29 (с, 3H); 0,88-0,78 (м, 1H); 0,48-0,38 (м, 2H); 0,09-0,03 (м, 2H).

Стадия 6: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-((циклопропилметил)(метил)амино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



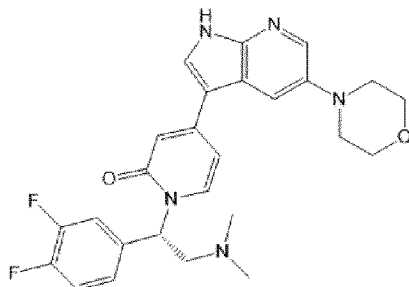
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 29 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 68 мг рацемата.

МН+: 518,7; 520,6 (М; М+2).

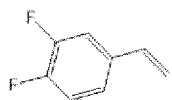
<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1H); 8,14 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,09 (с, 1H);

7,71 (д,  $J=7,3$ Гц, 1H); 7,69 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,49-7,45 (м, 1H); 7,42-7,32 (м, 3H); 6,71-6,64 (м, 2H); 6,24-6,16 (м, 1H); 3,83-3,74 (м, 4H); 3,36-3,26 (м, 1H); 3,17-3,09 (м, 4H); 2,99-2,91 (м, 1H); 2,31 (д,  $J=6,6$ Гц, 2H); 2,29 (с, 3H); 0,88-0,78 (м, 1H); 0,48-0,38 (м, 2H); 0,09-0,03 (м, 2H).

Пример 17: Синтез (S)-1-(1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



Стадия 1: 1,2-Дифтор-4-винилбензол

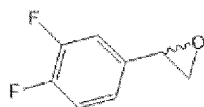


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 2,5 г (17,6 ммоль) 3,4-дифторбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 1,38 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 56%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3,4-Дифторфенил)оксиран

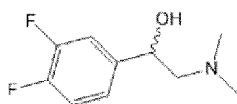


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 1,38 г (9,85 ммоль) 1,2-дифтор-4-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 884 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 57%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3,4-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

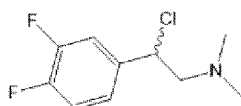


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 884 мг (5,66 ммоль) 2-(3,4-дифторфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 784 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 69%.

МН+: 202,2 (M+1).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3,4-дифторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин

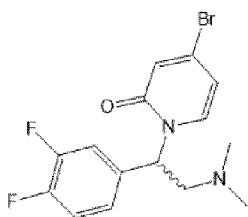


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 784 мг (3,90 ммоль) 1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 770 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 90%.

МН+: 220,3; 222,1 (M; M+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-он

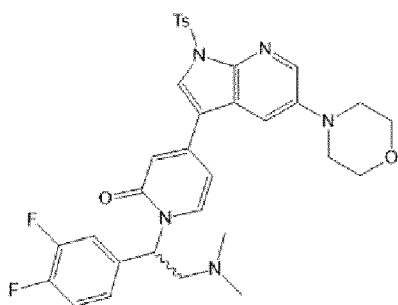


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 770 мг (3,51 ммоль) 2-хлор-2-(3,4-дифторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 560 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 45%.

МН+: 357,3; 359,3 (M; M+2).

Стадия 6: 1-(1-(3,4-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

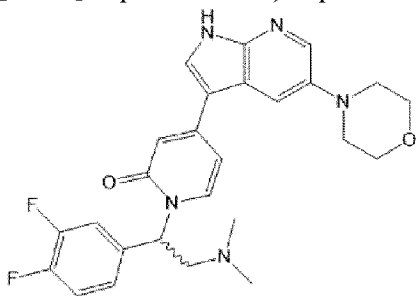


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 560 мг (1,57 ммоль) 4-бром-1-(1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 685 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 69%.

МН+: 634,5 (M+1).

Стадия 7: 1-(1-(3,4-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



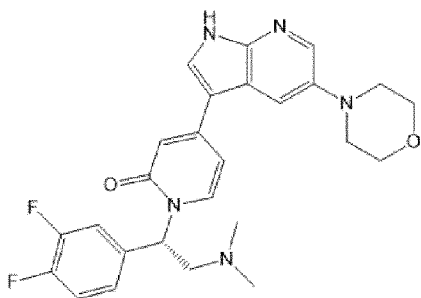
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 685 мг (1,08 ммоль) 1-(1-(3,4-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она. Получают 400 мг рацемата.

Выход: 77%.

МН+: 480,6 (M+1).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,03 (уш.с, 1H); 8,17 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 8,08 (д,  $J=2,9$ Гц, 1H); 7,73 (д,  $J=8,1$ Гц, 1H); 7,69 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,56-7,50 (м, 1H); 7,46-7,39 (м, 1H); 7,25-7,20 (м, 1H); 6,70-6,65 (м, 2H); 6,20-6,14 (м, 1H); 3,81-3,74 (м, 4H); 3,28-3,21 (м, 1H); 3,17-3,09 (м, 4H); 2,79-2,70 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(1-(3,4-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



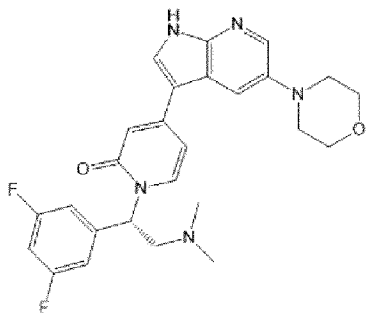
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 16 мг указанного в заголовке соединения.

МН+: 480,6 (M+1).

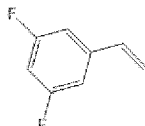
$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,03 (уш.с, 1H); 8,17 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 8,08 (д,  $J=2,9$ Гц, 1H); 7,73 (д,  $J=8,1$ Гц, 1H); 7,69 (д,  $J=2,6$ Гц, 1H); 7,56-7,50 (м, 1H); 7,46-7,39 (м, 1H); 7,25-7,20 (м, 1H); 6,70-6,65 (м, 2H); 6,20-6,14 (м, 1H); 3,81-3,74 (м, 4H); 3,28-3,21 (м, 1H); 3,17-3,09 (м, 4H); 2,79-2,70 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 18: Синтез (*S*)-1-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-

морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1,3-Дифтор-5-винилбензол

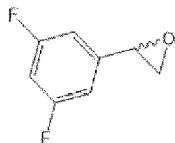


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, стадия 4, начиная с 2,5 г (17,6 ммоль) 3,5-дифторбензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 0,52 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 21%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-(3,5-Дифторфенил)оксиран

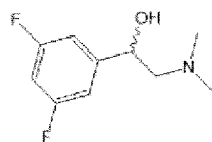


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 0,52 г (3,71 ммоль) 1,3-дифтор-5-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 226 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 39%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 1-(3,5-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

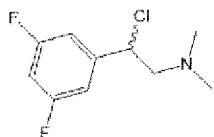


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 226 мг (1,45 ммоль) 2-(3,5-дифторфенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 120 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 41%.

МН+: 202,2 (M+1).

Стадия 4: 2-Хлор-2-(3,5-дифторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин

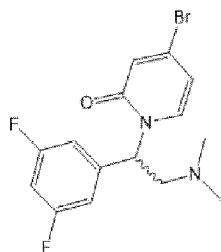


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 120 мг (0,60 ммоль) 1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 105 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 80%.

МН+: 220,3; 221,1 (M; M+2).

Стадия 5: 4-бром-1-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-он

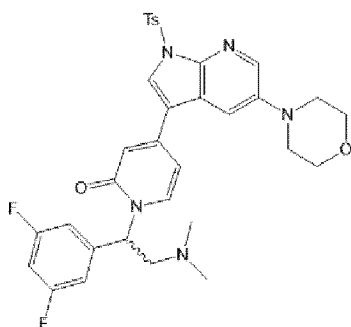


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 105 мг (0,48 ммоль) 2-хлор-2-(3,5-дифторфенил)-N, N-диметилэтан-1-амина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-N, N-диметилэтан-1-амина. Получают 57 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 33%.

МН+: 3573; 359,3 (M; M+2).

Стадия 6: 1-(1-(3,5-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 57 мг (0,16 ммоль) 4-бром-1-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-она. Получают 65 мг указанного в заголовке соединения.

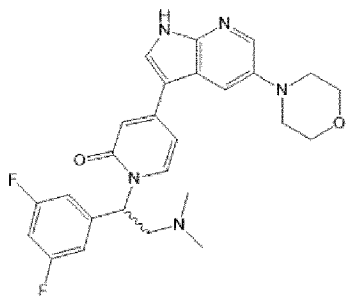
Выход: 64%.

МН+: 634,5 (M+1).

Стадия 7: 1-(1-(3,5-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-



пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



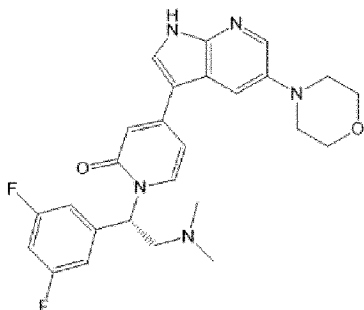
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 65 мг (0,10 ммоль) 1-(1-(3,5-дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 12 мг рацемата.

Выход: 25%.

МН+: 480,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,05 (уш.с, 1H); 8,16 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,22-7,16 (м, 1H); 7,16-7,10 (м, 2H); 6,73-6,66 (м, 2H); 6,21-6,14 (м, 1H); 3,84-3,74 (м, 4H); 3,31-3,22 (м, 1H); 3,17-3,10 (м, 4H); 2,81-2,72 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-1-(1-(3,5-Дифторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

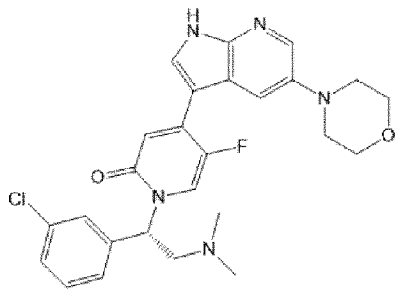


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 3 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 12 мг рацемата.

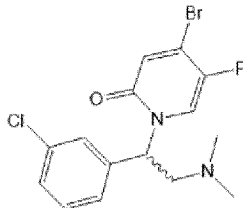
МН+: 480,5 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,05 (уш.с, 1H); 8,16 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,75 (д, *J*=8,0Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,22-7,16 (м, 1H); 7,16-7,10 (м, 2H); 6,73-6,66 (м, 2H); 6,21-6,14 (м, 1H); 3,84-3,74 (м, 4H); 3,31-3,22 (м, 1H); 3,17-3,10 (м, 4H); 2,81-2,72 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 19: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фтор-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фторпиридин-2(1*H*)-он

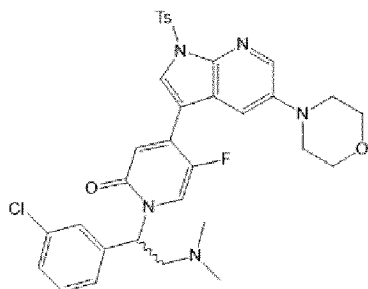


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 220 мг (1,15 ммоль) 4-бром-5-фтор-1*H*-пиридин-2-она вместо 4-бромпиридин-2-(1*H*)-она, и 250 мг (1,15 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-*N,N*-диметиламин (описанного в примере 2 стадия 4) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметиламин. Получают 145 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 34%.

МН+: 373,3; 375,3; 377,2 (М; М+2; М+4).

Стадия 2: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фтор-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

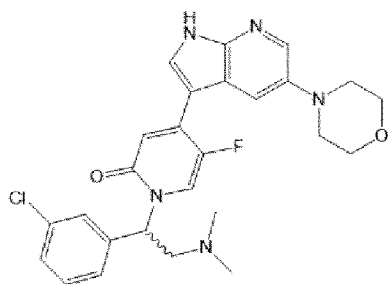


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 145 мг (0,39 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фторпиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 211 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 84%.

МН+: 650,5; 651,9; 652,7 (М; М+1; М+2).

Стадия 3: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фтор-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



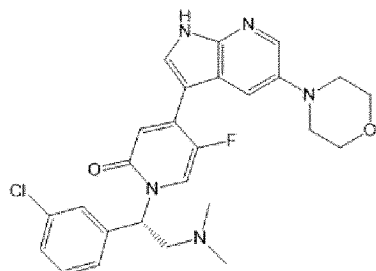
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 211 мг (0,32 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фтор-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 95 мг рацемата.

Выход: 59%.

МН+: 496,5; 498,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,16 (уш.с, 1Н); 8,19 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 8,12 (д, *J*=7,7Гц, 1Н); 7,92 (д, *J*=2,8Гц, 1Н); 7,63-7,59 (м, 1Н); 7,54-7,51 (м, 1Н); 7,44-7,36 (м, 3Н); 6,67 (д, *J*=7,7Гц, 1Н); 6,18-6,10 (м, 1Н); 3,82-3,73 (м, 4Н); 3,43-3,35 (м, 1Н); 3,16-3,08 (м, 4Н); 2,72-2,63 (м, 1Н); 2,22 (с, 6Н).

Стадия 4: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-5-фтор-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

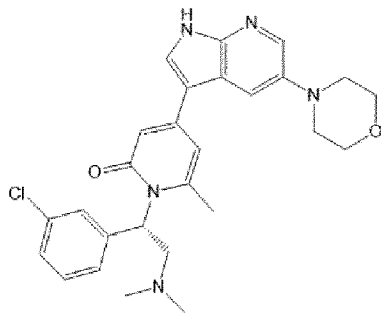


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1% ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 34 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 95 мг рацемата.

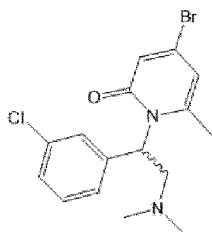
МН+: 496,5; 498,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,16 (уш.с, 1Н); 8,19 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 8,12 (д, *J*=7,7Гц, 1Н); 7,92 (д, *J*=2,8Гц, 1Н); 7,63-7,59 (м, 1Н); 7,54-7,51 (м, 1Н); 7,44-7,36 (м, 3Н); 6,67 (д, *J*=7,7Гц, 1Н); 6,18-6,10 (м, 1Н); 3,82-3,73 (м, 4Н); 3,43-3,35 (м, 1Н); 3,16-3,08 (м, 4Н); 2,72-2,63 (м, 1Н); 2,22 (с, 6Н).

Пример 20: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метилпиридин-2(1H)-он

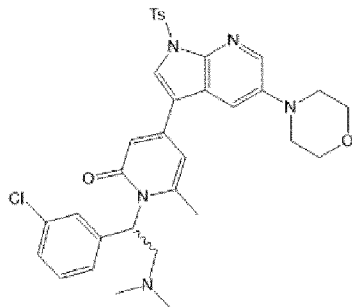


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 216 мг (1,15 ммоль) 4-бром-6-метилпиридин-2(1H)-она вместо 4-бромпиридин-2(1H)-она, и 250 мг (1,15 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлорфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин (описанного в примере 2, Стадия 4) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-N, N-диметилэтан-1-амин. Получают 40 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 9%.

МН+: 369,3; 371,3; 373,2 (M; M+2; M+4).

Стадия 2: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он

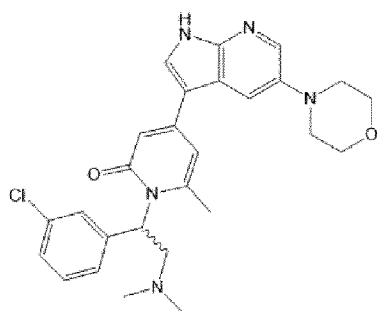


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 40 мг (0,39 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метилпиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-она. Получают 78 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 646,6; 648,4 (M; M+2).

Стадия 3: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



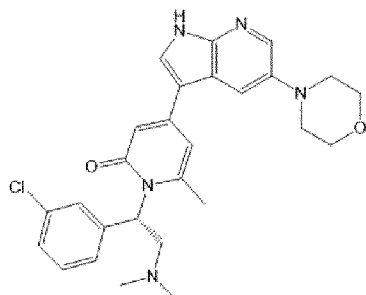
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 78 мг (0,12 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 12 мг рацемата.

Выход: 20%.

МН+: 492,5; 494,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,05 (уш.с, 1Н); 8,17 (м, 1Н); 8,06 (м, 1Н); 7,80-7,64 (м, 1Н); 7,47-7,18 (м, 4Н); 6,77-6,53 (м, 1Н); 6,50-6,40 (м, 1Н); 5,40-5,30 (м, 1Н); 3,87-3,71 (м, 4Н); 3,33-3,21 (м, 1Н); 3,21-3,07 (м, 4Н); 2,90-2,78 (м, 1Н); 2,54 (с, 3Н); 2,26 (с, 6Н).

Стадия 4: (*S*)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-6-метил-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

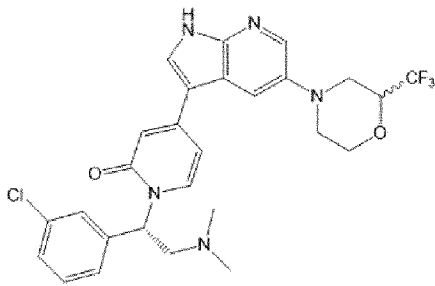


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гептан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 4 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 12 мг рацемата.

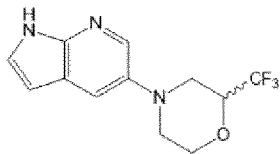
МН+: 492,5; 494,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,05 (уш.с, 1Н); 8,17 (м, 1Н); 8,06 (м, 1Н); 7,80-7,64 (м, 1Н); 7,47-7,18 (м, 4Н); 6,77-6,53 (м, 1Н); 6,50-6,40 (м, 1Н); 5,40-5,30 (м, 1Н); 3,87-3,71 (м, 4Н); 3,33-3,21 (м, 1Н); 3,21-3,07 (м, 4Н); 2,90-2,78 (м, 1Н); 2,54 (с, 3Н); 2,26 (с, 6Н).

Пример 21: Синтез 1-((*S*)-1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-(2-(трифторметил)морфолино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 4-(1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолин

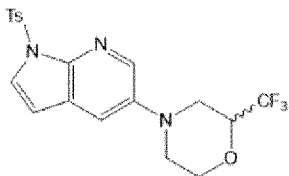


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 1, начиная с 119 мг (0,62 ммоль) 2-(трифторметил)морфолин гидрохлорида вместо морфолина. Получают 161 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 272,4 (M+1).

Стадия 2: 4-(1-Тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолин

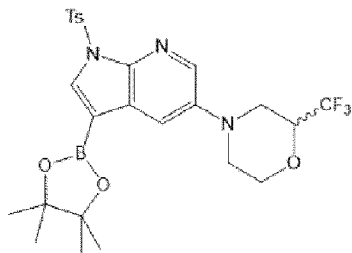


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 2, начиная с 161 мг (0,59 ммоль) 4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина. Получают 305 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 426,6 (M+1).

Стадия 3: 4-(3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолин



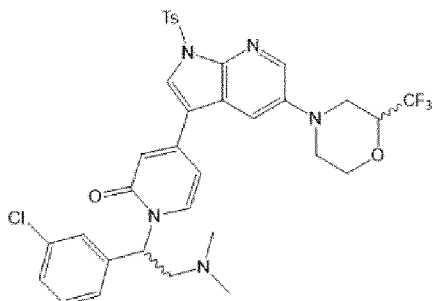
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 3, начиная с 305 мг (0,72 ммоль) 4-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(1-тозил-1*H*-

пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина. Получают 330 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 84%.

МН+: 552,5 (M+1).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(1-тозил-5-(2-(трифторметил)морфолино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

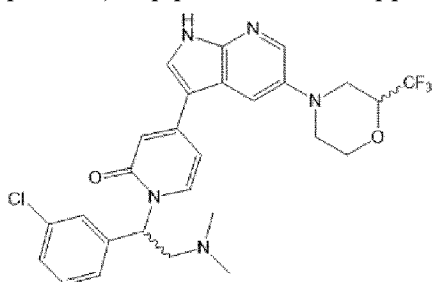


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 160 мг (0,29 ммоль) 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)-2-(трифторметил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина, и 103 мг (0,29 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного в примере 2, стадия 5) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 155 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 76%.

МН+: 700,6; 701,9; 702,7 (M; M+1; M+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-(2-(трифторметил)морфолино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



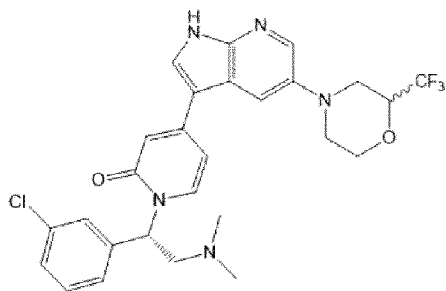
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 155 мг (0,22 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(1-тозил-5-(2-(трифторметил)морфолино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 73 мг рацемата.

Выход: 60%.

МН+: 546,6; 548,6 (M; M+2).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,10 (уш.с, 1H); 8,21 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 8,12 (с, 1H); 7,83 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 7,76 (д,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H); 7,49-7,44 (м, 1H); 7,44-7,33 (м, 3H); 6,76-6,66 (м, 2H); 6,23-6,13 (м, 1H); 4,46-4,33 (м, 1H); 4,15-4,05 (м, 1H); 3,91-3,78 (м, 1H); 3,78-3,63 (м, 1H); 3,54-3,44 (м, 1H); 3,32-3,23 (м, 1H); 2,96-2,79 (м, 2H); 2,79-2,69 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 6: 1-((*S*)-1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-(2-(трифторметил)морфолино)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

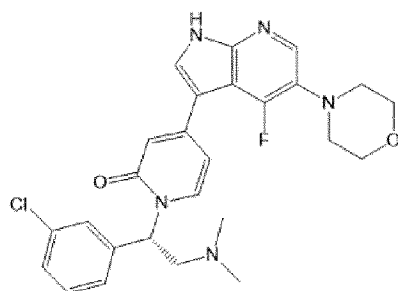


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. > 98%. Получают 30 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 73 мг рацемата.

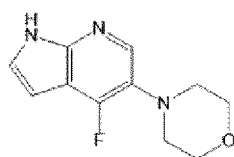
МН+: 546,6; 548,6 (М; М+2).

$^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,10 (уш.с, 1H); 8,21 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 8,12 (с, 1H); 7,83 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H); 7,76 (д,  $J=7,4\text{Гц}$ , 1H); 7,49-7,44 (м, 1H); 7,44-7,33 (м, 3H); 6,76-6,66 (м, 2H); 6,23-6,13 (м, 1H); 4,46-4,33 (м, 1H); 4,15-4,05 (м, 1H); 3,91-3,78 (м, 1H); 3,78-3,63 (м, 1H); 3,54-3,44 (м, 1H); 3,32-3,23 (м, 1H); 2,96-2,79 (м, 2H); 2,79-2,69 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 22: Синтез (*S*)-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 4-(4-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин



Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 1, начиная с

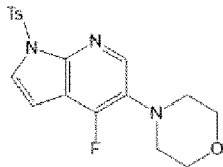


145 мг (0,67 ммоль) 5-бром-4-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина вместо 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина. Получают 35 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 23%.

МН+: 222,3 (M+1).

Стадия 2: 4-(4-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин

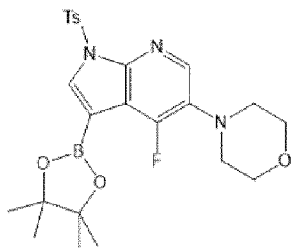


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 2, начиная с 35 мг (0,16 ммоль) 4-(4-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина. Получают 53 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 53%.

МН+: 376,4 (M+1).

Стадия 3: 4-(4-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолин

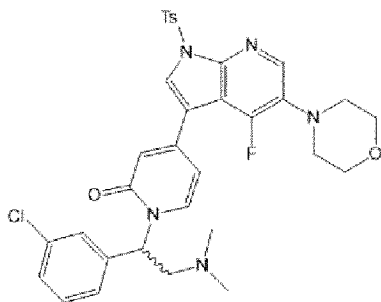


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 3, начиная с 53 мг (0,14 ммоль) 4-(4-фтор-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)морфолина. Получают 22 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 31%.

МН+: 502,5 (M+1).

Стадия 4: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



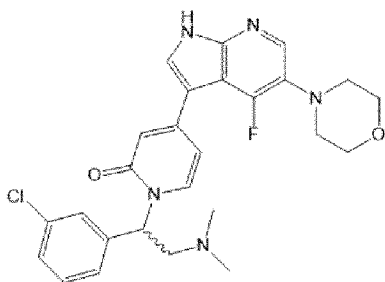
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 22

мг (0,044 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)морфолина, и 16 мг (0,044 ммоль) 4-бром-1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она (описанного в примере 2, Стадия 5) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1H)-она. Получают 17 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 61%.

МН+: 700,6; 701,9; 702,8 (M; M+1; M+2).

Стадия 5: 1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он

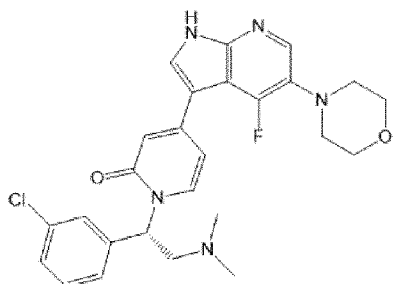


Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 17 мг (0,026 ммоль) 1-(1-(3-хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она. Получают 5 мг рацемата.

Выход: 42%.

МН+: 496,6; 498,5 (M; M+2)

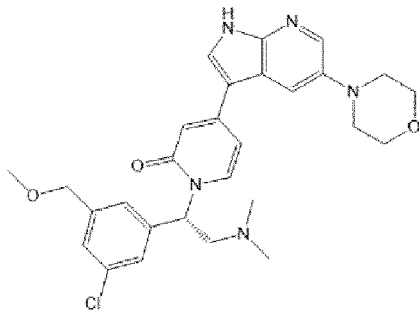
Стадия 6: (S)-1-(1-(3-Хлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(4-фтор-5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он



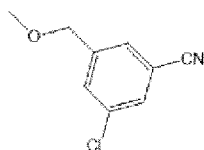
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (R)-энантиомер, за которым следует (+) (S)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 2 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 5 мг рацемата.

МН+: 496,6; 498,5 (M; M+2)

Пример 23: Синтез (S)-1-(1-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она



Стадия 1: 3-Хлор-5-(метоксиметил)бензонитрил

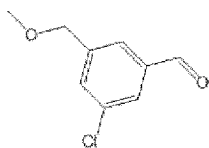


500 мг (2,98 ммоль, 1 экв.) 3-хлор-5-цианобензилового спирта растворяют в 30 мл сухого DMF и раствор охлаждают до 0°C на водяной бане со льдом. Медленно добавляют 155 мг (3,88 ммоль, 1,3 экв.) гидрида натрия (60% в парафиновом масле) и суспензию перемешивают в течение 15 мин. Затем, добавляют 441 мкл (8,95 ммоль) метилйодида при 0°C и смесь перемешивают в течение еще 30 мин. Смесь разбавляют 100 мл Et<sub>2</sub>O, промывают 3 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении с получением 664 мг неочищенного соединения, которое очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь Et<sub>2</sub>O/гексана в качестве элюента. Получают 497 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 92%.

MN+: 182,2 (M+1).

Стадия 2: 3-Хлор-5-(метоксиметил)бензальдегид



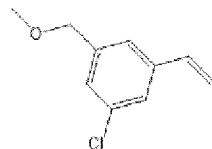
437 мг (2,40 ммоль, 1 экв.) 3-хлор-5-(метоксиметил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) растворяют в смеси 1,25 мл пиридина, 1,25 мл уксусной кислоты и 1,25 мл воды. Раствор охлаждают до 0°C и добавляют 2,04 г (19,25 ммоль, 8 экв.) моногидрата NaH<sub>2</sub>PO<sub>2</sub>, затем небольшое количество Ni Ренея (50% в воде). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при 0°C и при комнатной температуре в течение еще 3 ч. Смесь фильтруют через целит и осадок несколько раз промывают EtOAc. Объединенные фильтраты промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение наконец очищают флэш-хроматографией, используя колонку с

силикагелем и смесь EtOAc/гексан в качестве элюента. Получают 278 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 59%.

МН+: 185,2; 187,1 (M+1; M+3).

Стадия 3: 1-Хлор-3-(метоксиметил)-5-винилбензол

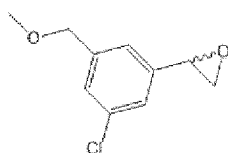


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 278 мг (1,50 ммоль) 3-хлор-5-(метоксиметил)бензальдегида (описанного на предыдущей стадии) вместо 3-фторбензальдегида. Получают 100 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 36%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 4: 2-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)оксиран

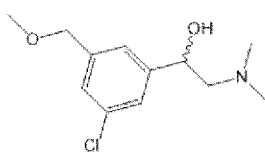


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 100 мг (0,55 ммоль) 1-хлор-3-(метоксиметил)-5-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 66 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 60%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 5: 1-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этан-1-ол

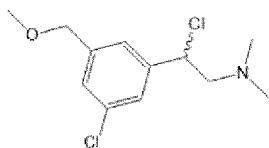


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 66 мг (0,33 ммоль) 2-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)оксирана (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 58 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 71%.

МН+: 244,3; 246,2 (M; M+2).

Стадия 6: 2-Хлор-2-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-N, N-димилэтан-1-амин

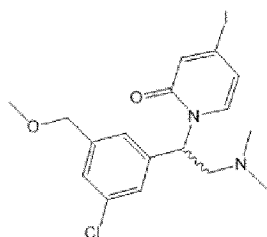


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 58 мг (0,24 ммоль) 1-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 70 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 262,3; 264,3 (М; М+2).

Стадия 7: 1-(1-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-йодпиридин-2(1*H*)-он

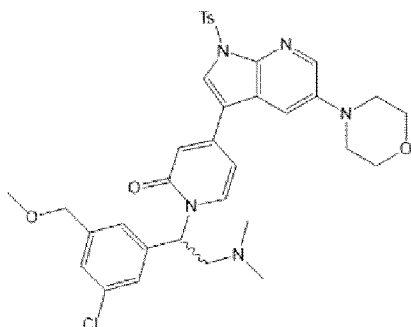


Соединение получают по способу, описанному в примере 6, Стадия 5, начиная с 70 мг (0,27 ммоль) 2-хлор-2-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-йодфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 35 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 33%.

МН+: 448,2; 450,3 (М; М+2).

Стадия 8: 1-(1-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

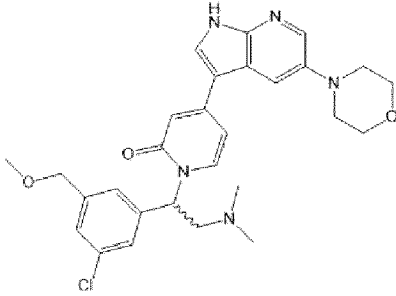


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 136 мг (0,30 ммоль) 1-(1-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-йодпиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 168 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 81%.

МН+: 676,5; 678,5 (М; М+2).

Стадия 9: 1-(1-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



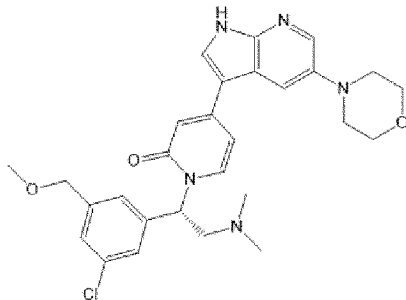
Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 150 мг (0,22 ммоль) 1-(1-(3-хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 57 мг рацемата.

Выход: 49%.

МН+: 522,5; 524,7 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,76 (д, *J*=8,1Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,42-7,37 (м, 1H); 7,33-7,27 (м, 2H); 6,73-6,65 (м, 2H); 6,22-6,12 (м, 1H); 4,40 (с, 2H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,43-3,35 (м, 1H); 3,29 (с, 3H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,75-2,64 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Стадия 10: (*S*)-1-(1-(3-Хлор-5-(метоксиметил)фенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



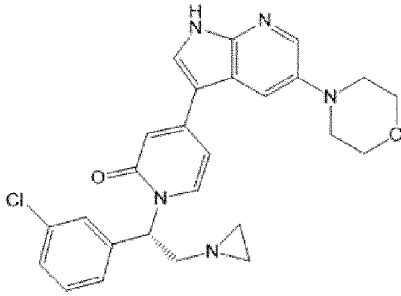
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 24 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 57 мг рацемата.

МН+: 522,5; 524,7 (М; М+2).

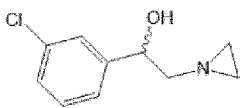
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,76 (д, *J*=8,1Гц, 1H); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1H); 7,42-7,37 (м, 1H); 7,33-7,27 (м, 2H); 6,73-6,65 (м, 2H); 6,22-6,12 (м, 1H); 4,40 (с, 2H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,43-3,35 (м, 1H); 3,29 (с, 3H);

3,18-3,08 (м, 4H); 2,75-2,64 (м, 1H); 2,20 (с, 6H).

Пример 24: Синтез (S)-1-(2-(азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она



Стадия 1: 2-(Азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этан-1-ол

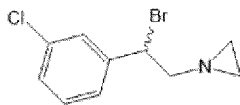


К раствору 450 мг (3,88 ммоль, 2 экв.) 2-хлорэтанамин гидрохлорида в 1 мл воды, добавляют раствор 310 мг (7,76 ммоль, 4 экв.) гидроксида натрия в 1 мл воды. Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 45 мин. Затем добавляют раствор 300 мг (1,94 ммоль, 1 экв.) 2-(3-хлорфенил)оксирана (описанного в примере 2, Стадия 2) в 3 мл 1,4-диоксана. Смесь перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют DCM. Объединенные органические слои промывают 3 раза водой, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Получают 460 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

MН+: 198,1; 200,1 (M; M+2).

Стадия 2: 1-(2-бром-2-(3-хлорфенил)этил)азиридин

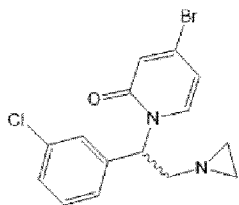


К раствору 165 мг (0,83 ммоль, 1 экв.) 2-(азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) в 3 мл сухого DCM, помещенному при 0°C на водяную баню со льдом, по каплям добавляют 129 мкл (1,67 ммоль, 2 экв.) тионилбромид. Полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь непосредственно очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 176 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 76%.

MН+: 260,2; 262,2; 264,1 (M; M+2; M+4).

Стадия 3: 1-(2-(Азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-бромпиридин-2(1H)-он

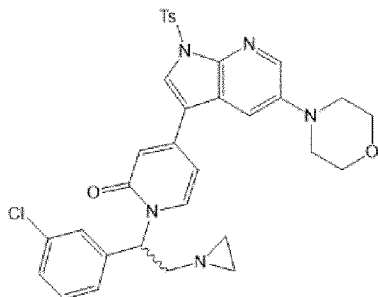


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 166 мг (0,64 ммоль) 1-(2-бром-2-(3-хлорфенил)этил)азиридина (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амина. Получают 77 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 34%.

МН+: 353,3; 355,3; 357,2 (М; М+2; М+4).

Стадия 4: 1-(2-(Азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

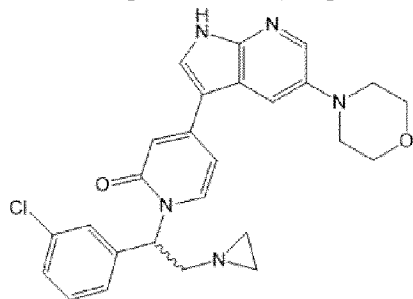


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 77 мг (0,23 ммоль) 1-(2-(азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-бромпиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 69 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 48%.

МН+: 630,6; 631,9; 632,7 (М; М+1; М+2).

Стадия 5: 1-(2-(Азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 69 мг (0,11 ммоль) 1-(2-(азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 32 мг рацемата.

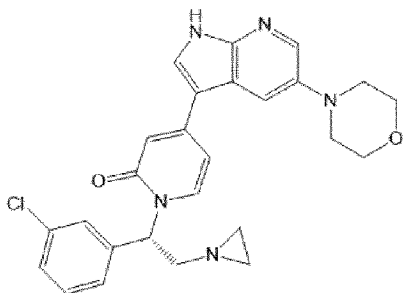


Выход: 61%.

МН+: 476,5; 478,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,03 (с, 1Н); 7,67 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,52 (д, *J*=7,2Гц, 1Н); 7,30-7,22 (м, 2Н); 7,21-7,12 (м, 2Н); 6,67-6,63 (м, 1Н); 6,55-6,50 (м, 1Н); 4,11-4,00 (м, 2Н); 3,84-3,74 (м, 4Н); 3,19-3,10 (м, 4Н); 2,77-2,58 (м, 3Н); 1,83-1,74 (м, 2Н).

Стадия 6: (*S*)-1-(2-(Азиридин-1-ил)-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

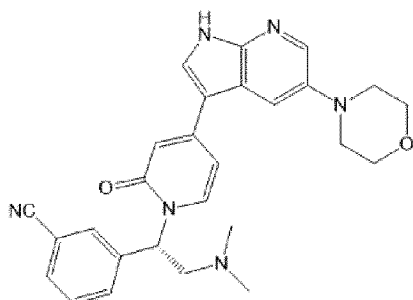


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ИРА/0,1%ТЕА в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 14 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 32 мг рацемата.

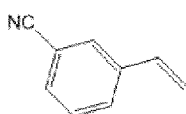
МН+: 476,5; 478,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,03 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,03 (с, 1Н); 7,67 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,52 (д, *J*=7,2Гц, 1Н); 7,30-7,22 (м, 2Н); 7,21-7,12 (м, 2Н); 6,67-6,63 (м, 1Н); 6,55-6,50 (м, 1Н); 4,11-4,00 (м, 2Н); 3,84-3,74 (м, 4Н); 3,19-3,10 (м, 4Н); 2,77-2,58 (м, 3Н); 1,83-1,74 (м, 2Н).

Пример 25: Синтез (*S*)-3-(2-(диметиламино)-1-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)бензонитрила



Стадия 1: 3-Винилбензонитрил



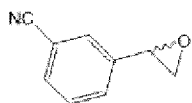
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 0,5 г (3,8 ммоль) 3-цианобензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 180 мг

указанного в заголовке соединения.

Выход: 37%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 3-(Оксиран-2-ил)бензонитрил

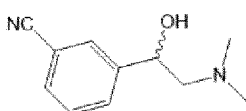


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 180 мг (1,39 ммоль) 3-винилбензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 136 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 67%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 3: 3-(2-(Диметиламино)-1-гидроксиэтил)бензонитрил

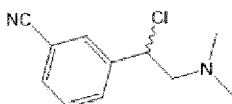


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 136 мг (0,94 ммоль) 3-(оксиран-2-ил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 156 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 88%.

МН+: 191,2 (M+1).

Стадия 4: 3-(1-Хлор-2-(диметиламино)этил)бензонитрил

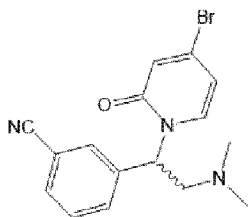


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 156 мг (0,82 ммоль) 3-(2-(диметиламино)-1-гидроксиэтил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 188 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 209,2; 211,1 (M; M+2).

Стадия 5: 3-(1-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-(диметиламино)этил)бензонитрил

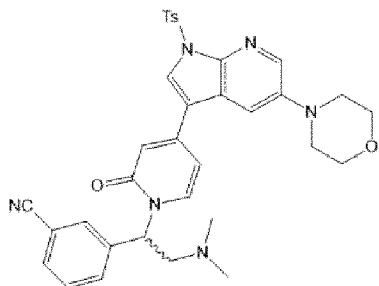


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 171 мг (0,82 ммоль) 3-(1-хлор-2-(диметиламино)этил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 109 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 38%.

МН+: 346,4; 348,4 (М; М+2).

Стадия 6: 3-(2-(Диметиламино)-1-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)бензонитрил

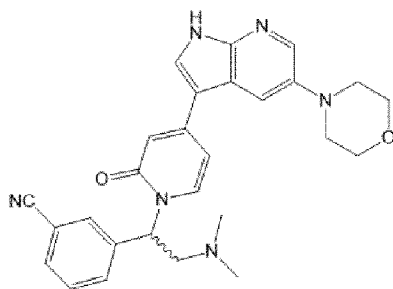


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 109 мг (0,31 ммоль) 3-(1-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(диметиламино)этил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 138 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 70%.

МН+: 623,7 (М+1).

Стадия 7: 3-(2-(Диметиламино)-1-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)бензонитрил



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 138 мг (0,22 ммоль) 3-(2-(диметиламино)-1-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)бензонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 32 мг рацемата.

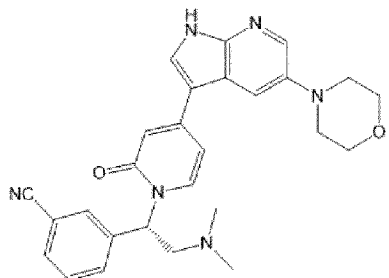
Выход: 30%.

МН+: 469,7 (М+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,93-7,88 (м, 1H); 7,82-7,74 (м, 2H); 7,73-7,67 (м, 2H); 7,58 (т, *J*=7,8Гц, 1H); 6,74-6,66 (м,

2H); 6,25-6,15 (м, 1H); 3,84-3,73 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,83-2,72 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Стадия 8: (*S*)-3-(2-(Диметиламино)-1-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)бензонитрил

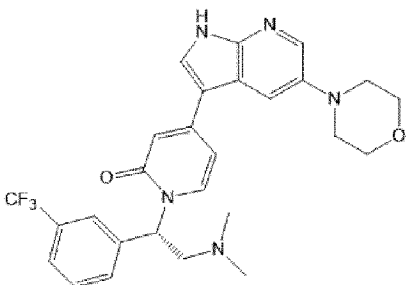


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 8 мг указанного в заголовке соединения, начиная с 32 мг рацемата.

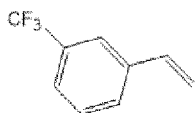
МН+: 469,7 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,10 (с, 1H); 7,93-7,88 (м, 1H); 7,82-7,74 (м, 2H); 7,73-7,67 (м, 2H); 7,58 (т, *J*=7,8Гц, 1H); 6,74-6,66 (м, 2H); 6,25-6,15 (м, 1H); 3,84-3,73 (м, 4H); 3,34-3,24 (м, 1H); 3,18-3,08 (м, 4H); 2,83-2,72 (м, 1H); 2,21 (с, 6H).

Пример 26: Синтез (*S*)-1-(2-(диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она



Стадия 1: 1-(Трифторметил)-3-винилбензол

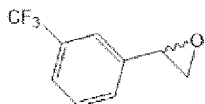


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 4, начиная с 0,5 г (2,87 ммоль) 3-(трифторметил)бензальдегида вместо 3-фторбензальдегида. Получают 295 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 60%.

МН+: Неионизируемый.

## Стадия 2: 2-(3-(Трифторметил)фенил)оксиран

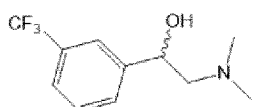


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 5, начиная с 295 мг (1,71 ммоль) 1-(трифторметил)-3-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-фтор-3-винилбензола. Получают 176 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 55%.

МН+: Неионизируемый.

## Стадия 3: 2-(Диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-ол

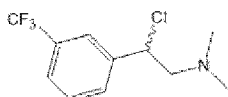


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 6, начиная с 176 мг (0,94 ммоль) 1-(трифторметил)-3-винилбензола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-фторфенил)оксирана. Получают 183 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 84%.

МН+: 234,4 (M+1).

## Стадия 4: 2-Хлор-N, N-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин

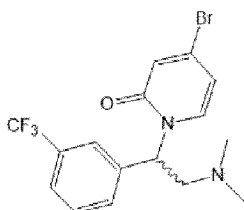


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 183 мг (0,78 ммоль) 2-(диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 203 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 252,2; 254,2 (M; M+2).

## Стадия 5: 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пиридин-2(1H)-он



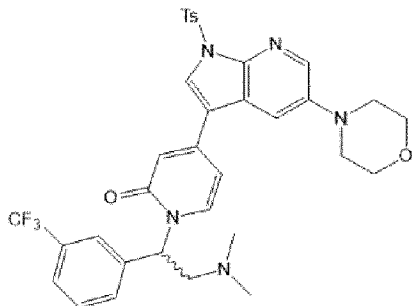
Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с

197 мг (0,78 ммоль) 2-хлор-*N, N*-диметил-2-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-амин (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N, N*-диметилэтан-1-амин. Получают 126 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 41%.

МН+: 389,4; 391,3 (М; М+2).

Стадия 6: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

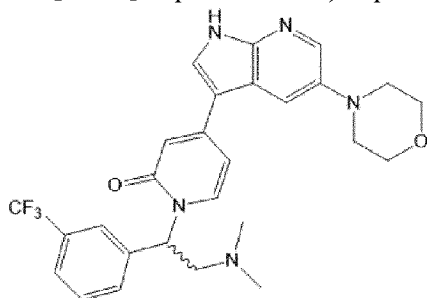


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 126 мг (0,32 ммоль) 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 178 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 83%.

МН+: 666,7 (М+1).

Стадия 7: 1-(2-(Диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



Соединение получают по способу, описанному в примере 3, Стадия 7, начиная с 178 мг (0,26 ммоль) 1-(2-(диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3,5-дихлорфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 106 мг рацемата.

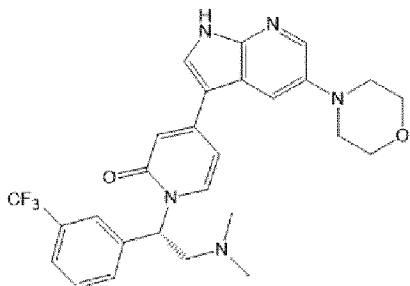
Выход: 77%.

МН+: 512,6 (М+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1H); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,83-7,78 (м, 1H); 7,78-7,74 (м, 1H); 7,73-7,65 (м, 3H); 7,61 (т, *J*=7,7Гц, 1H); 6,74-6,66 (м,

2H); 6,30-6,20 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,38-3,28 (м, 1H); 3,18-3,09 (м, 4H); 2,82-2,72 (м, 1H); 2,22 (с, 6H).

Стадия 8: (S)-1-(2-(Диметиламино)-1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-он

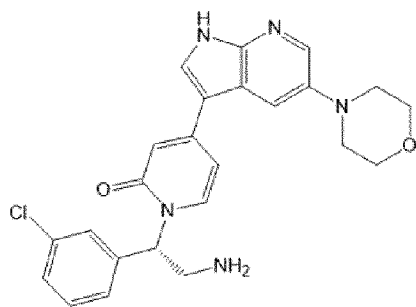


Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (R)-энантиомер, за которым следует (+) (S)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 41 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 106 мг рацемата.

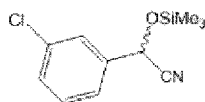
MH+: 512,6 (M+1).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,07 (уш.с, 1H); 8,17 (д, J=2,5Гц, 1H); 8,11 (с, 1H); 7,83-7,78 (м, 1H); 7,78-7,74 (м, 1H); 7,73-7,65 (м, 3H); 7,61 (т, J=7,7Гц, 1H); 6,74-6,66 (м, 2H); 6,30-6,20 (м, 1H); 3,83-3,73 (м, 4H); 3,38-3,28 (м, 1H); 3,18-3,09 (м, 4H); 2,82-2,72 (м, 1H); 2,22 (с, 6H).

Пример 27: Синтез сравнительного соединения (S)-1-(2-амино-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиридин-2(1H)-она (соединение А)



Стадия 1: 2-(3-Хлорфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрил



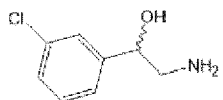
К раствору 5 г (36 ммоль, 1 экв.) 3-хлорбензальдегида в 50 мл сухого DCM в атмосфере аргона, добавляют 399 мг (36 ммоль, 1 экв.) DABCO, затем 4,45 мл (36 ммоль, 1 экв.) триметилсилилцианида и полученную смесь перемешивают при 40°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляют DCM и промывают 2 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и

выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Получают 7,80 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 91%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-Амино-1-(3-хлорфенил)этан-1-ол

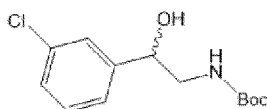


К раствору 7,80 г (33 ммоль, 1 экв.) 2-(3-хлорфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) в 80 мл сухого Et<sub>2</sub>O, помещенному при 0°C на водяную баню со льдом, порциями добавляют 1,85 г (49 ммоль, 1,5 экв.) LiAlH<sub>4</sub>. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь медленно добавляют лед при 0°C до тех пор, пока не перестанет образовываться газ, и, наконец, добавляют 100 мл воды. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, осадок фильтруют на целите и промывают 2 раза Et<sub>2</sub>O. Фильтрат декантируют и водный слой экстрагируют 2 раза Et<sub>2</sub>O. Объединенные органические слои сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. Получают 5,95 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 172,3; 174,3 (M; M+2).

Стадия 3: трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамат



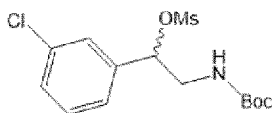
К раствору 5,95 г (35 ммоль, 1 экв.) 2-амино-1-(3-хлорфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) в 60 мл THF, добавляют 8,32 г (38 ммоль, 1,1 экв.) ди-трет-бутил дикарбоната и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении и смесь разбавляют 100 мл EtOAc. Органический слой промывают 2 раза водой и один раз насыщенным солевым раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 6,78 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 72%.

МН+: 272,6; 274,7 (M; M+2).

Стадия 4: 2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(3-хлорфенил)этил метансульфонат



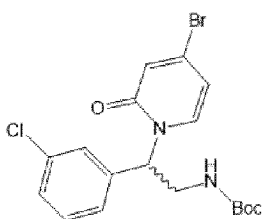


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 6,78 г (25 ммоль) трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 9,28 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+ (димер): 700,2; 702,2 (М; М+2).

Стадия 5: Трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-(3-хлорфенил)этил)карбамат

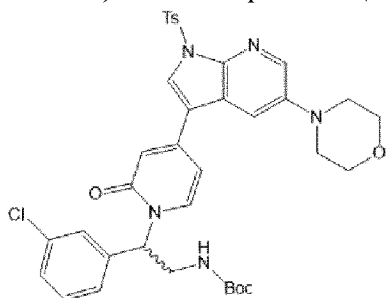


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 8,73 г (25 ммоль) 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(3-хлорфенил)этил метансульфоната (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-N, N-диметилэтан-1-амина. Получают 5,56 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 52%.

МН+: 427,7; 429,7; 431,7 (М; М+2; М+4).

Стадия 6: Трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)этил)карбамат

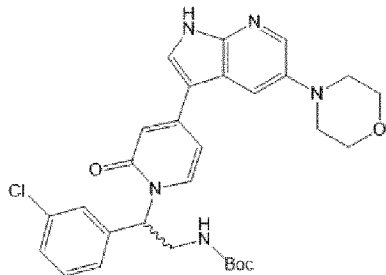


2,8 г (6,50 ммоль, 1 экв.) трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-(3-хлорфенил)этил)карбамата (описанного на предыдущей стадии), 3,16 г (6,50 ммоль, 1 экв.) 4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)морфолина (описанного в примере 1, Стадия 3) и 905 мг (6,50 ммоль, 1 экв.)  $K_2CO_3$  помещают в 140 мл MeCN в атмосфере аргона. Смесь барботируют аргоном в течение 15 мин и добавляют 459 мг (0,65 ммоль, 0,1 экв.) бис(трифенилфосфин)палладия дихлорид. Смесь барботируют еще 15 мин и затем реакцию смесь перемешивают при 80°C в течение 1 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь разбавляют 140 мл EtOAc и

промывают 3 раза водой. Органический слой сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь DCM/MeOH в качестве элюента. Получают 4,79 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

Стадия 7: Трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)карбамат

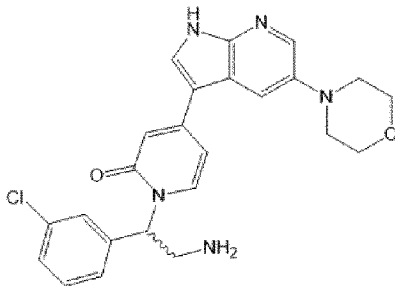


Соединение получают по способу, описанному в примере 9, Стадия 7, начиная с 1,0 г (1,4 ммоль) трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 644 мг рацемата.

Выход: 82%.

МН+: 550,6; 552,6 (M; M+2).

Стадия 8: 1-(2-Амино-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



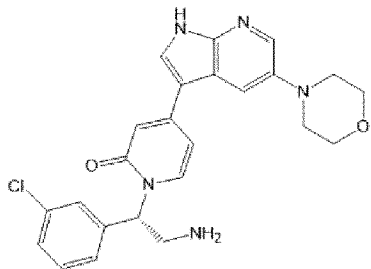
К раствору 644 мг (1,17 ммоль, 1 экв.) трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) в 6 мл DCM, помещенному при 0°C на водяную баню со льдом, добавляют 3 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1 ч30, затем растворитель удаляют при пониженном давлении и смесь разбавляют 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Раствор экстрагируют 3 раза DCM. Объединенные органические слои сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку C18 и смесь воды/MeOH в качестве элюента. Получают 340 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 64%.

МН+: 450,7; 452,7 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,09 (с, 1Н); 7,75 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,44-7,29 (м, 4Н); 6,74-6,67 (м, 2Н); 5,90 (т, *J*=7,5Гц, 1Н); 3,84-3,72 (м, 4Н); 3,34-3,25 (м, 2Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 1,60 (уш.с, 2Н).

Стадия 9: (*S*)-1-(2-Амино-1-(3-хлорфенил)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он

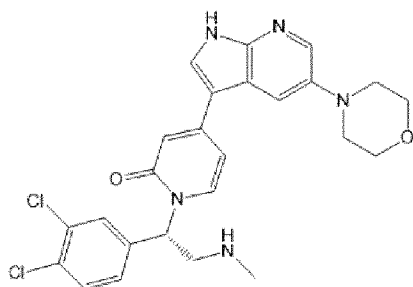


Энантимеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/ЕtОН/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 33 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 120 мг рацемата.

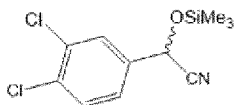
МН+: 450,7; 452,7 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,06 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,09 (с, 1Н); 7,75 (д, *J*=8,1Гц, 1Н); 7,70 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,44-7,29 (м, 4Н); 6,74-6,67 (м, 2Н); 5,90 (т, *J*=7,5Гц, 1Н); 3,84-3,72 (м, 4Н); 3,34-3,25 (м, 2Н); 3,18-3,09 (м, 4Н); 1,60 (уш.с, 2Н).

Пример 28: Синтез сравнительного соединения (*S*)-1-(1-(3,4-дихлорфенил)-2-(метиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она (соединение В)



Стадия 1: 2-(3,4-Дихлорфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрил

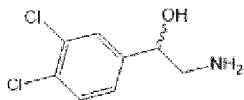


Соединение получают по способу, описанному в примере 27, Стадия 1, начиная с 2,5 г (14,3 ммоль) 3,4-дихлорбензальдегида вместо 3-хлорбензальдегида. Получают 3,70 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 94%.

МН+: Неионизируемый.

Стадия 2: 2-Амино-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-ол

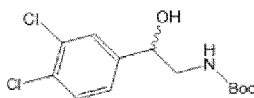


Соединение получают по способу, описанному в примере 27, Стадия 2, начиная с 3,70 г (13,5 ммоль) 2-(3,4-дихлорфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(3-хлорфенил)-2-((триметилсилил)окси)ацетонитрила. Получают 1,66 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 60%.

МН+: 206,1; 208,2; 210,1 (M; M+2; M+4).

Стадия 3: Трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамат

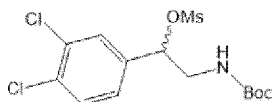


Соединение получают по способу, описанному в примере 27, Стадия 3, начиная с 1,66 г (8,03 ммоль) 2-амино-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-ола (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-амино-1-(3-хлорфенил)этан-1-ола. Получают 2,55 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 306,3; 308,3 (M; M+2).

Стадия 4: 2-((Трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(3,4-дихлорфенил)этил метансульфонат

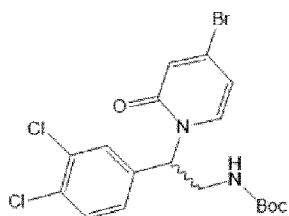


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 7, начиная с 2,46 г (8,03 ммоль) трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-гидроксиэтил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этан-1-ола. Получают 3,23 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+ (димер): 767,5; 769,4; 771,6 (M; M+2; M+4).

Стадия 5: Трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2H)-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этил)карбамат

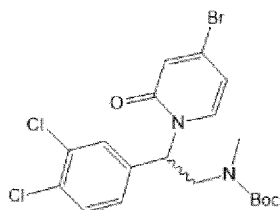


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 8, начиная с 3,09 г (8,03 ммоль) 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(3,4-дихлорфенил)этил метансульфоната (описанного на предыдущей стадии) вместо 2-хлор-2-(3-фторфенил)-*N,N*-диметилэтан-1-амин. Получают 1,74 г указанного в заголовке соединения.

Выход: 47%.

МН+: 461,3; 463,3; 465,2 (М; М+2; М+4).

Стадия 6: Трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этил)(метил)карбамат

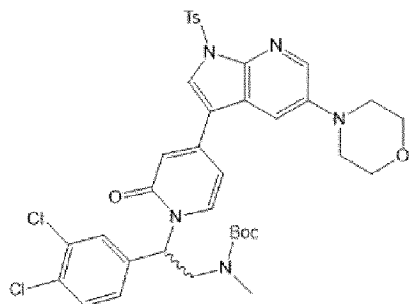


К раствору 840 мг (1,82 ммоль, 1 экв.) трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) в 9 мл сухого DMF, помещенному при 0°C на водяную баню со льдом, добавляют в атмосфере аргона 87 мг (2,18 ммоль, 1,2 экв.) гидрида натрия (60% в парафиновом масле), затем 170 мкл (2,73 ммоль, 1,5 экв.) метилйодида. Раствор перемешивают при 0°C в течение 1ч30, затем смесь разбавляют 100 мл EtOAc. Раствор промывают 4 раза водой и один раз насыщенным соевым раствором. Органический слой сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и выпаривают при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищают флэш-хроматографией, используя колонку с силикагелем и смесь EtOAc/гексан в качестве элюента. Получают 750 мг указанного в заголовке соединения.

Выход: 86%.

МН+: 475,4; 477,3; 479,3 (М; М+2; М+4).

Стадия 7: Трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)карбамат

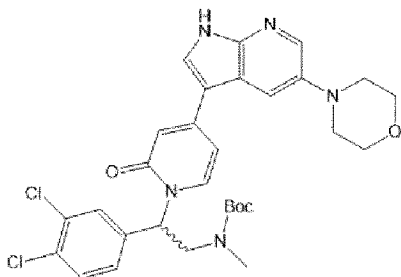


Соединение получают по способу, описанному в примере 1, Стадия 9, начиная с 750 мг (1,57 ммоль) трет-бутил (2-(4-бром-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)-2-(3,4-дихлорфенил)этил)(метил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо 4-бром-1-(2-(диметиламино)-1-(3-фторфенил)этил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 1,27 г указанного в заголовке соединения.

Выход: Количественный.

МН+: 753,4; 755,2 (М; М+2).

Стадия 8: Трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)карбамат

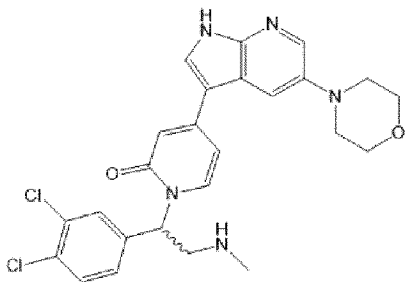


Соединение получают по способу, описанному в примере 9, Стадия 7, начиная с 1,27 г (1,69 ммоль) трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо 1-(1-(3-хлор-5-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)-4-(5-морфолино-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-она. Получают 730 мг рацемата.

Выход: 72%.

МН+: 598,7; 600,5 (М; М+2).

Стадия 9: 1-(1-(3,4-Дихлорфенил)-2-(метиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



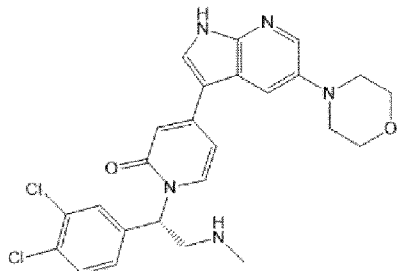
Соединение получают по способу, описанному в примере 27, Стадия 8, начиная с 730 мг (1,20 ммоль) трет-бутил (2-(3,4-дихлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)(метил)карбамата (описанного на предыдущей стадии) вместо трет-бутил (2-(3-хлорфенил)-2-(4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)этил)карбамата. Получают 543 мг рацемата.

Выход: 89%.

МН+: 498,6; 500,5 (М; М+2).

<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,10 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=7,3Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,66-7,61 (м, 2Н); 7,37-7,30 (м, 1Н); 6,74-6,66 (м, 2Н); 6,08-5,98 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,24 (м, 1Н); 3,22-3,14 (м, 1Н); 3,14-3,09 (м, 4Н); 2,30 (с, 3Н); 1,94 (уш.с, 1Н).

Стадия 10: (*S*)-1-(1-(3,4-Дихлорфенил)-2-(метиламино)этил)-4-(5-морфолино-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиридин-2(1*H*)-он



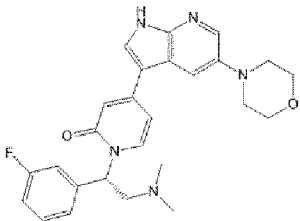
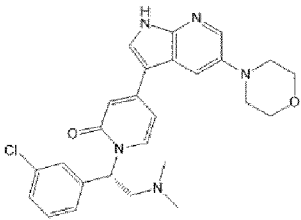
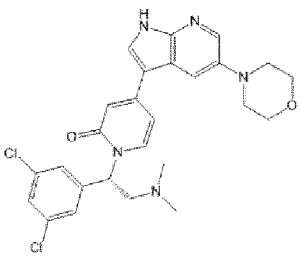
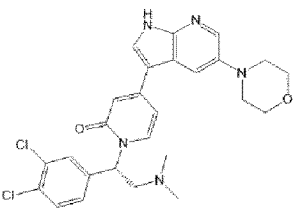
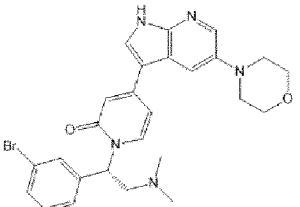
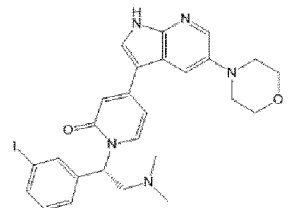
Энантиомеры, полученные на предыдущей стадии, разделяют с помощью флэш-хроматографии, используя колонку Chiralflash IG и смесь гексан/EtOH/DCM/0,1%TEA в качестве подвижной фазы. Первой элюированной фракцией является (-) (*R*)-энантиомер, за которым следует (+) (*S*)-энантиомер с э.и. >98%. Получают 54 мг указанного в заголовке соединения, исходя из 150 мг рацемата.

МН+: 498,6; 500,5 (М; М+2).

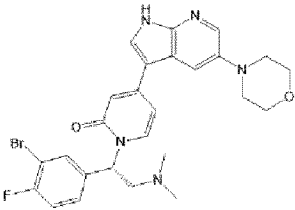
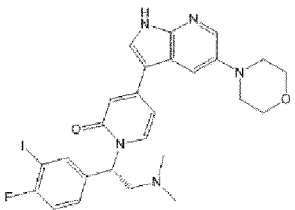
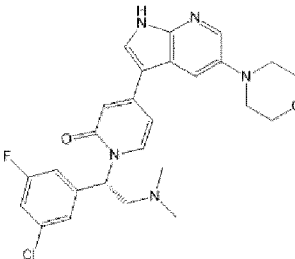
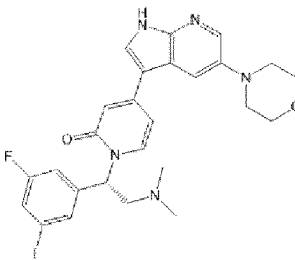
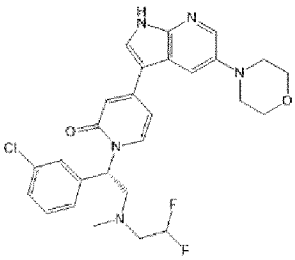
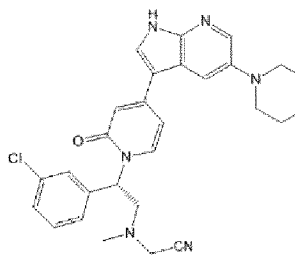
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 12,08 (уш.с, 1Н); 8,17 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 8,10 (д, *J*=2,6Гц, 1Н); 7,76 (д, *J*=7,3Гц, 1Н); 7,69 (д, *J*=2,5Гц, 1Н); 7,66-7,61 (м, 2Н); 7,37-7,30 (м, 1Н); 6,74-6,66 (м, 2Н); 6,08-5,98 (м, 1Н); 3,84-3,73 (м, 4Н); 3,34-3,24 (м, 1Н); 3,22-3,14 (м, 1Н); 3,14-3,09 (м, 4Н); 2,30 (с, 3Н); 1,94 (уш.с, 1Н).

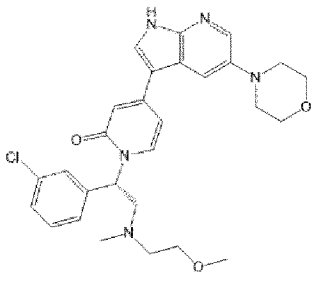
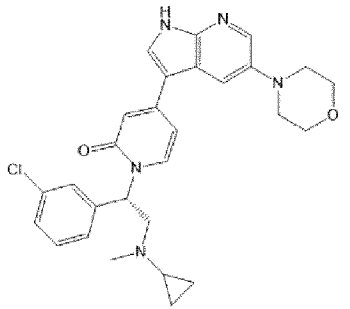
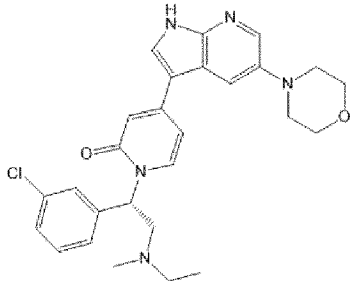
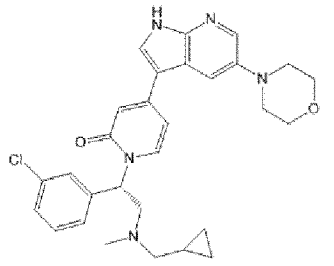
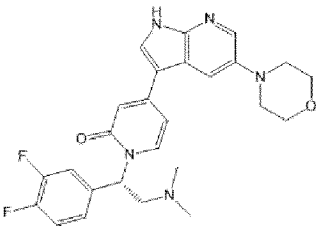
Следующая таблица иллюстрирует химические структуры соединений по изобретению:

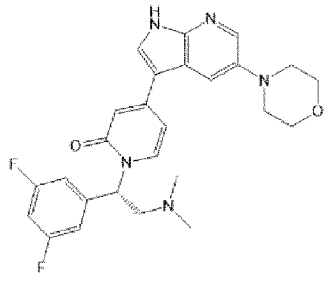
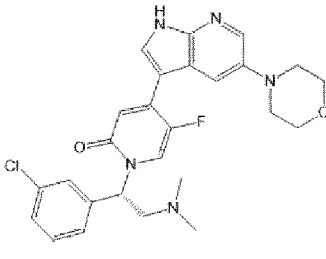
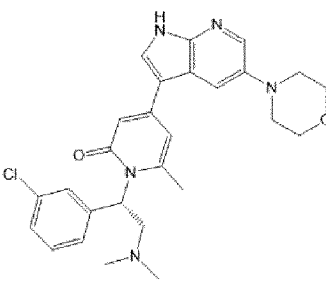
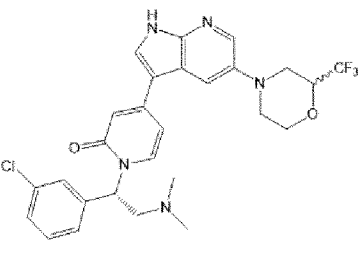
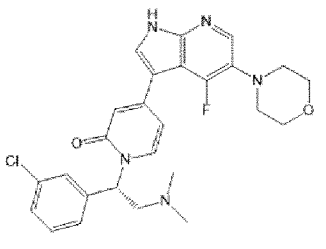
Таблица 1: Химическая структура соединений по изобретению

№	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	



7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	

18	
19	
20	
21	
22	

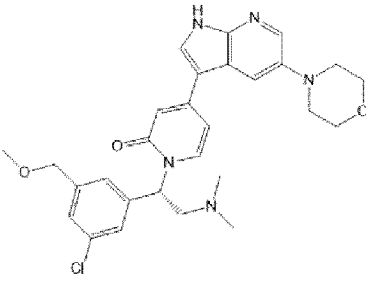
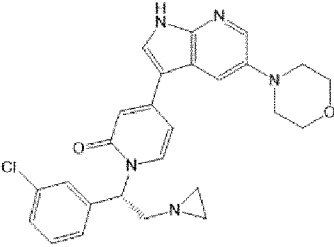
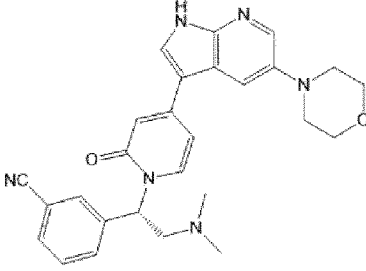
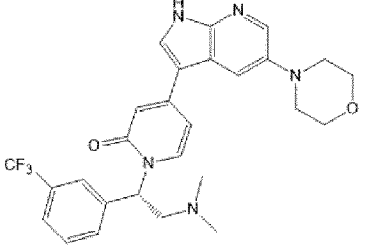
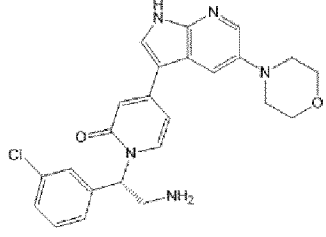
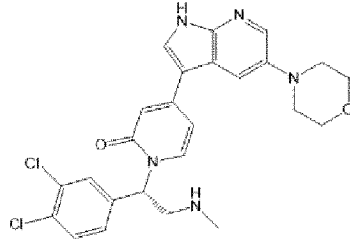
23	
24	
25	
26	

Таблица 2: Химическая структура сравнительных соединений

A	
B	

Сравнительные соединения А и В раскрыты в WO 2017/085230, но их синтез не описан.

Сравнительные соединения А и В не являются частью настоящего изобретения, поскольку ни один из R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> в общей формуле (I) изобретения не может представлять собой атом водорода.

Приведенные ниже примеры 33 и 34 демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению неожиданно превосходят сравнительные соединения А и В из предшествующего уровня техники.

#### Пример 29: ERK2 (MAPK1) Ферментативный анализ

Для оценки способности соединений ингибировать ферментативную активность ERK2 использовали биохимический анализ Z'-Lyte от Life Technologies согласно инструкции производителя. Вкратце, использовали черные 384-луночные планшеты, содержащие 100 нл раствора соединения 100X в 100% DMSO, 2,4 мкл киназного буфера, 5 мкл смеси 2X MAPK1 (ERK2)/Ser/Thr 03 и 2,5 мкл раствора 4X АТФ. Планшеты встряхивали в течение 30 секунд и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Затем добавляли 5 мкл в разведении 1:1024 проявляющего реагента А. Планшеты встряхивали в течение 30 секунд и инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре. Для считывания флуоресценции использовали планшет-ридер. В этом анализе фермент ERK2 использовали в концентрации 0,4 мкг/мл (5,74 нМ) при АТФ Km (100 мкМ). Киназный буфер состоял из 50 мМ HEPES pH 7,5, 0,01% BRIJ-35, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA. Соединения IC<sub>50</sub> определяли с помощью 3-кратного серийного разведения (титрование по 10 точкам в двух экземплярах).

Ингибирующая активность ERK2 выбранных соединений («ERK2 IC<sub>50</sub>») представлена в Таблице 3 ниже:

Таблица 3

Соединения	ERK2 IC <sub>50</sub> (нМ)
Соединение n°1 (S)	1,2
Соединение n°2 (S)	2,1
Соединение n°3 (S)	3,2
Соединение n°4 (S)	3,1
Соединение n°5 (S)	4,5
Соединение n°6 (S)	2,4
Соединение n°7 (S)	4,1
Соединение n°8 (S)	2,2
Соединение n°9 (рацемат)	7,7
Соединение n°10 (рацемат)	5,1
Соединение n°15 (S)	3,5

Соединение n°17 (S)	2,7
Соединение n°22 (S)	4,0
Соединение n°23 (S)	4,5

Все тестируемые соединения обладают способностью ингибировать ферментативную активность ERK2.

Действительно, все соединения имеют значение  $IC_{50}$  ниже 10 нМ, а большинство из них имеют значение  $IC_{50}$  ниже 5 нМ.

#### Пример 30: Анализ пролиферации клеточной линии

Анализ клеточной линии использовали для определения способности соединений ингибировать пролиферацию клеток. Клетки A375 (злокачественная меланома) выращивали почти до 80% конfluence и высевали по 3000 клеток на 100 мкл на лунку в DMEM с 10% FBS в 96-луночные планшеты с плоским дном. Клетки инкубировали в течение 24 часов при 37°C в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. К клеткам добавляли 100 мкл растворов соединения и инкубировали в течение 72 часов при 37°C. Общий объем среды составлял 200 мкл на лунку. Соединения подвергали скринингу в 0,15% DMSO (окончательный) с использованием 10 точек титрования в двух экземплярах. Лунки с отрицательным контролем содержали только носитель (0,15% DMSO в 10% FBS DMEM). После 72 часов обработки соединением в лунки с положительным контролем добавляли 1% SDS (конечный) в течение 15 минут при 37°C. Затем среду удаляли и заменяли 100 мкл на лунку раствора МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолия бромид) (Sigma, Cat#M5655) в концентрации 0,5 мг/мл в 10% FBS DMEM. Клетки инкубировали в течение 4 часов при 37°C. Реакцию МТТ останавливали и гомогенизировали добавлением 100 мкл на лунку SDS 10% 0,01M HCl. Через 16 часов при 37°C измеряли поглощение при 570 нм на планшет-ридере Bio-Tek (PowerWave HT). Процент ингибирования пролиферации рассчитывали с использованием отрицательного контроля (0,15% DMSO) как 0% ингибирования роста и положительного контроля (1% SDS) как 100% ингибирования роста. Значения  $IC_{50}$  (концентрация, вызывающая полумаксимальное ингибирование роста) определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривой ингибирования, полученной на основе средних значений в параллельных анализах (с использованием сигмовидной зависимости доза-реакция с переменным угловым коэффициентом Хилла и ограничением верхнего значения постоянным значением 100, а нижнего значения от 0 до 50). Анализ осуществляли с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

Ингибирующая клеточную пролиферацию активность выбранных соединений («A375  $IC_{50}$ ») представлена в таблице 4 ниже:

Таблица 4

Соединения	МТТ A375 $IC_{50}$ (нМ)
Соединение n°1 (S)	107
Соединение n°2 (S)	35

Соединение n°3 (S)	132
Соединение n°4 (S)	72
Соединение n°5 (S)	77
Соединение n°6 (S)	42
Соединение n°7 (S)	53
Соединение n°8 (S)	64
Соединение n°9 (S)	188
Соединение n°10 (S)	116
Соединение n°11 (S)	229
Соединение n°12 (S)	7
Соединение n°13 (S)	262
Соединение n°14 (S)	420
Соединение n°15 (S)	51
Соединение n°16 (S)	162
Соединение n°17 (S)	103
Соединение n°18 (S)	371
Соединение n°19 (S)	303
Соединение n°20 (S)	825
Соединение n°21 (S)	199
Соединение n°22 (S)	77
Соединение n°23 (S)	8
Соединение n°24 (S)	96
Соединение n°25 (S)	156
Соединение n°26 (S)	15

Все тестируемые соединения обладают способностью ингибировать пролиферацию клеток A375.

Действительно, все соединения имеют значение  $IC_{50}$  ниже 1 мкМ, а большинство из них имеют значение  $IC_{50}$  ниже 500 нМ.

#### Пример 31: Анализ ингибирования каналов hERG

Была проведена оценка ингибирования каналов hERG выбранными соединениями. Соединения использовали в виде 10 мМ исходного раствора в DMSO перед разбавлением в HEPES-буферном физиологическом растворе до 30 мкМ. 6-точечные кривые «концентрация-эффект» были построены с использованием 3,16-кратных серийных разведений от максимальной тестируемой концентрации. Электрофизиологические записи были сделаны на линии клеток яичника китайского хомячка, стабильно экспрессирующей

полноразмерный ионный канал. Ионные токи отдельных клеток измеряли в конфигурации целых клеток при комнатной температуре (21-23°C) с использованием Patchliner (Nanion Technologies). Внутренний раствор для hERG содержал (мМ): 120 KF, 20 KCl, 10 EGTA, 10 HEPES и был забуферен до pH 7,3. Наружный раствор (HEPES-забуференный раствор, HEPES-забуференный физиологический раствор) содержал (мМ): 138 NaCl, 4,5 KCl, 1,8 CaCl<sub>2</sub>, 1,0 MgCl<sub>2</sub>, 10 HEPES, 10 глюкозы, забуференный до pH 7,4. Протокол напряжения приведен ниже. Токи измеряли от ступени и соотносили с удерживающим током. Затем соединения инкубировали в течение 2 минут для достижения устойчивого состояния перед добавлением следующей концентрации.

Канал	hERG
Исходный потенциал (мВ)	-80
Ступенчатый потенциал (мВ)	+40, 2с, затем -40 в течение 2 с
Частота (импульс подается каждые X секунд)	10
Клеточный фенотип	CHO

Свойства ингибирования каналов hERG выбранных соединений («hERG IC<sub>50</sub>») представлены в таблице 5 ниже:

Таблица 5

Соединения	hERG IC <sub>50</sub> (мкМ)
Соединение n°1 (S)	> 30
Соединение n°2 (S)	10,9
Соединение n°3 (S)	> 30
Соединение n°4 (S)	> 30
Соединение n°5 (S)	20,5
Соединение n°6 (S)	11,1
Соединение n°7 (S)	13,3
Соединение n°8 (S)	9,6

Все тестируемые соединения демонстрируют безопасный профиль hERG при использовании пэтч-кламп-анализа.

Действительно, все соединения имеют значение IC<sub>50</sub> выше 9,6 мкМ.

#### Пример 32: Анализ ингибирования CYP 3A4

Для оценки способности соединений ингибировать ферментативную активность CYP 3A4 тестируемые соединения (0,1 мкМ - 25 мкМ) инкубировали с криоконсервированными гепатоцитами человека в течение 10 мин в присутствии специфического субстрата зонда CYP3A4, мидазолама. 1-Гидроксимидазолам контролировали с помощью LC-MS/MS, и снижение образования метаболита по сравнению с контролем носителя использовали для расчета значения IC<sub>50</sub>.

Ингибирующая активность CYP 3A4 отдельных соединений («CYP 3A4 IC<sub>50</sub>»)



представлена в таблице 6 ниже:

Таблица 6

Соединения	СУР 3А4 IC <sub>50</sub> (мкМ)
Сравнительное соединение А (S)	0,74
Соединение n°1 (S)	17,2
Соединение n°2 (S)	7,8
Соединение n°3 (S)	10,0
Соединение n°4 (S)	12,2
Соединение n°5 (S)	9,5
Соединение n°6 (S)	6,6
Соединение n°7 (S)	19,5
Соединение n°8 (S)	10,9

Все тестируемые соединения по изобретению демонстрируют слабое ингибирование СУР 3А4. Действительно, все соединения имеют значение IC<sub>50</sub> более 5 мкМ.

Напротив, сравнительное соединение А имеет значение IC<sub>50</sub> 0,74 мкМ. Таким образом, сравнительное соединение А является высокоэффективным ингибитором СУР 3А4.

#### Пример 33: Киназная панель

Для оценки киназной селективности соединений использовали биохимический анализ Z'-Lyte и анализы связывания Adapta/Lanthascreen от Life Technologies согласно инструкциям производителя. Проценты ингибирования при 500 нМ тестируемых соединений были выполнены в отношении 58 киназ: ABL1, ACVR1B (ALK4), АКТ2 (PKB бета), АМРК (А1/В2/Г3), АURKA (Aurora A), AXL, BRAF, BTK, CAMK2B (CaMKII бета), CDK2/циклин А, CHEK1 (CHK1), CLK1, CSNK1A1 (CK1 альфа 1), CSNK2A1 (CK2 альфа 1), DAPK3 (ZIPK), DYRK1A, EGFR (ErbB1), EPHB3, ERBB2 (HER2), FGFR2, FLT3, FRAP1 (mTOR), GSK3B (GSK3 бета), IGF1R, IKBKB (IKK бета), INSR, IRAK4, JAK2, KDR (VEGFR2), KIT, LCK, MAP2K1 (MEK1), MAPK10 (JNK3), MAPK11 (p38 бета), MAPKAPK2, MARK2, MET (cMet), NEK2, NTRK1 (TRKA), PAK2 (PAK65), PDGFRB (PDGFR бета), PDK1 Direct, PDKG2, PIK3CA/PIK3R1 (p110 альфа/p85 альфа), PIM1, PLK1, PRKACA (PKA), PRKCA (PKC альфа), PTK2 (FAK), RET, ROCK1, RPS6KA1 (RSK1), RPS6KB1 (p70S6K), SRC, STK3 (MST2), SYK, TEK (Tie2), TYRO3 (RSE). Концентрацию АТФ использовали при кажущейся К<sub>м</sub> для всех киназ, за исключением MAPK10 (JNK3), которая составляла 100 мМ, а также для BRAF и MAP2K1 (MEK1), которые являются анализами связывания.

Результаты представлены в таблице 7 ниже:

Таблица 7

Соединения	Киназная панель
------------	-----------------

	при 500нМ	При 500нМ
	hits > 80%	hits > 50%
Сравнительное соединение А (S)	15/58	26/58
Сравнительное соединение В (S)	10/58	20/58
Соединение n°1 (S)	1/58	2/58
Соединение n°2 (S)	1/58	10/58
Соединение n°3 (S)	1/58	6/58
Соединение n°4 (S)	1/58	5/58
Соединение n°5 (S)	1/58	7/58
Соединение n°7 (S)	1/58	4/58
Соединение n°8 (S)	1/58	7/58

Все тестируемые соединения по изобретению демонстрируют благоприятный показатель киназной селективности на репрезентативной панели киназ. Действительно, для каждого соединения только 1 киназа из числа 58 была ингибирована с процентом ингибирования выше 80%, а не более 10 киназ были ингибированы с процентом ингибирования выше 50%.

Напротив, сравнительные соединения А и В демонстрируют низкую селективность. Действительно, сравнительные соединения А и В ингибировали соответственно 15/58 и 10/58 киназ с процентом ингибирования выше 80% и 26/58 и 20/58 киназ с процентом ингибирования выше 50%.

#### Пример 34: Анализ проницаемости

Клеточные линии Сасо 2 использовали для исследований транспорта *in vitro* и были получены от АТСС. Клетки разделяли через день в соотношении 1:3~1:5 и выращивали в среде Игла, модифицированной по Дульбекко (GlutaMAX I, 4500 мг/л D-глюкозы, пируват натрия), дополненной 10% FBS в присутствии антибиотиков. Для исследования транспорта клетки высевали на поликарбонатные фильтрующие мембраны Transwell (Millipore) с плотностью 60000 клеток/лунку. Через 24 часа после посева меняли среду и культивировали еще 21 день перед экспериментами по транспорту. Для исследования транспорта донорские растворы получали путем разбавления исходных растворов тестируемых соединений в транспортной среде (буфер HBSS с 10 мМ HEPES, pH 7,4). Растворы-приемники представляли собой тот же буфер HBSS с 10 мМ HEPES, pH 7,4. Транспорт тестируемых соединений (5 мкМ) измеряли дважды в двух направлениях [от апикального к базолатеральному (A→B) и от базолатерального к апикальному (B→A)].

Коэффициент проницаемости для мембранного транспорта тестируемых соединений определяли по следующему уравнению:  $P_{app} \text{ (см/сек)} = (V_f/C_0) (1/S) (dC/dt)$ ;  $P_{app}$ =кажущаяся проницаемость,  $V_f$ =объем среды в приемной камере,  $C_0$ =PAR

исследуемого препарата в приемной камере,  $S$ =площадь поверхности монослоя,  $dC/dt=PAR$  лекарственного средства в приемной камере во времени). Коэффициент эффлюкса определяли как: Коэффициент эффлюкса= $P_{app} B-A/P_{app} A-B$ . Биоанализ проводили с помощью LC-MS/MS.

Результаты представлены в Таблице 8 ниже:

Таблица 8

Соединения	Анализ проницаемости Caco-2	
	Papp A-B	Коэффициент эффлюкса
	( $10^{-6}$ см/с)	
Сравнительное соединение А (S)	3,7	5,1
Сравнительное соединение В (S)	8,3	5,9
Соединение n°1 (S)	21,2	3,2
Соединение n°2 (S)	34,9	0,7
Соединение n°3 (S)	38,2	1,0
Соединение n°4 (S)	53,9	0,9
Соединение n°6 (S)	27,9	1,3
Соединение n°7 (S)	36,9	1,4
Соединение n°8 (S)	47,4	0,6
Соединение n°9 (S)	14	3
Соединение n°10 (S)	27	1

Все тестированные соединения по изобретению демонстрируют превосходные параметры проницаемости Caco-2.

Действительно, все соединения имеют значение Papp A-B выше  $10,10^{-6}$  см/с, а большинство из них имеют значение выше  $20,10^{-6}$  см/с. Более того, все соединения имеют коэффициент эффлюкса ниже 3,2, а большинство из них имеют значение ниже 2.

Напротив, сравнительные соединения А и В демонстрируют плохие параметры проницаемости Caco-2 с низкими значениями Papp A-B (ниже  $10,10^{-6}$  см/с) и высокими коэффициентами эффлюкса (выше 3).

#### Пример 35: ФК-эксперименты

Для определения их абсолютной биодоступности при пероральном введении, соединения суспендировали в 0,5% носителе СМС и вводили группе самцов мышей BalbC в возрасте 5-6 недель. Для внутривенной инъекции однократную дозу 1 мг/кг вводили в хвостовую вену и кровь собирали через 0,12, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после инъекции. При пероральном введении вводили однократную дозу 20 мг/кг, а кровь собирали через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 10 и 24 часа после введения через желудочный зонд. Плазму, отделенную от образцов крови, хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа. Флаконы с

исследуемыми образцами извлекали и размораживали до комнатной температуры. Образец объемом 50 мкл добавляли к 200 мкл ацетронитрила, содержащего внутренний стандарт (толбутамид; 25 нг/мл), перемешивали вихревым способом в течение 5 минут и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 5 мин при 4°C. 200 мкл супернатанта отделяли и переносили во флакон для ВЭЖХ для анализа. Для определения фармакокинетики пролекарства методом ВЭЖХ дозировали только исходный препарат.

Результаты представлены в Таблице 9 ниже:

Таблица 9

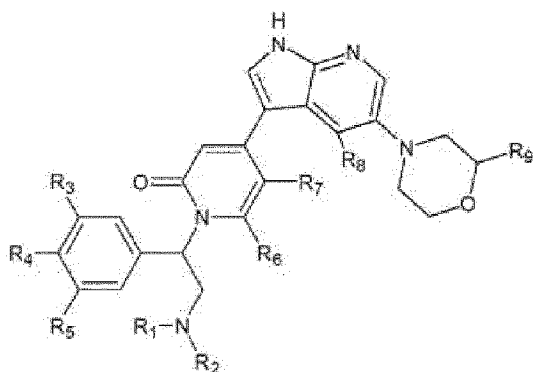
Соединения	ФК-эксперименты		
	При 20 мг/кг ПО; при 1 мг/кг ВВ		
	биодоступность при пероральном введении	$C_{max}$	$T_{1/2}$
	(%)	(нг/мл) (мкМ)	(ч)
Соединение n°2 (S)	9,3	641 (1,3)	0,9
Соединение n°4 (S)	21,8	995 (1,9)	3,07
Соединение n°5 (S)	9,2	1 731 (3,3)	1,83
Соединение n°6 (S)	14,4	1 486 (2,6)	1,16
Соединение n°7 (S)	13,7	1 209 (2,2)	1,06
Соединение n°8 (S)	8,9	736 (1,3)	1,35

Все тестируемые соединения по изобретению демонстрируют хорошие ФК-параметры.

Действительно, все соединения имеют биодоступность при пероральном введении выше 8,9, что позволяет достичь целевой концентрации молекулы в плазме.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



(I)

где:

-  $R_1$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкильную группу;

-  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкильную группу,  $(C_3-C_6)$ циклоалкильную группу или  $(C_1-C_6)$ алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы,  $(C_1-C_6)$ алкоксигруппы и  $(C_3-C_6)$ циклоалкильной группы;

или  $R_1$  и  $R_2$  образуют вместе с атомом азота 3-6-членную гетероциклическую группу;

-  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$  и  $R_9$  независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена,  $(C_1-C_6)$ алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный  $(C_1-C_6)$ алкил сам необязательно замещен  $(C_1-C_6)$ алкоксигруппой;

или одна из его фармацевтически приемлемых солей.

2. Соединение по п. 1, где  $R_1$  представляет собой метильную группу.

3. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_2$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкильную группу, и предпочтительно  $R_2$  представляет собой метильную группу.

4. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где оба  $R_1$  и  $R_2$  представляют собой метильную группу.

5. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где асимметрический атом углерода, несущий группу  $-CH_2NR_1R_2$ , имеет S-конфигурацию.

6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_3$  представляет собой атом галогена,  $(C_1-C_6)$  алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный  $(C_1-C_6)$ алкил сам необязательно замещен  $(C_1-C_6)$ алкоксигруппой.

7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_3$  представляет собой атом галогена, в частности, атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, более конкретно,  $R_3$  представляет собой атом хлора или атом фтора, и, предпочтительно,  $R_3$  представляет собой атом хлора.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или

атом йода, более конкретно,  $R_4$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора и, предпочтительно  $R_4$  представляет собой атом водорода или атом хлора.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_5$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, более конкретно,  $R_5$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора и, предпочтительно,  $R_5$  представляет собой атом водорода.

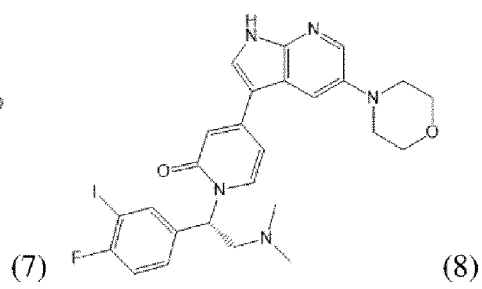
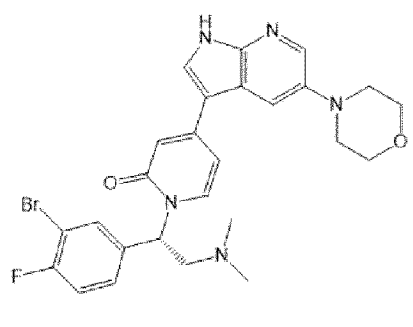
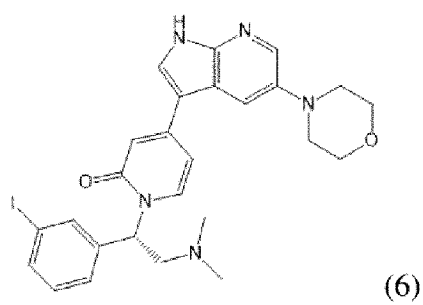
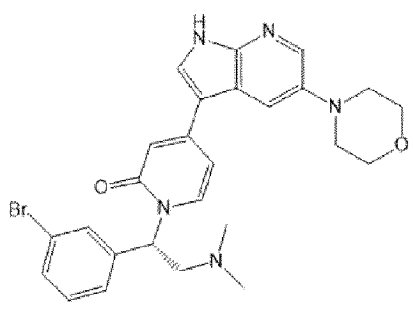
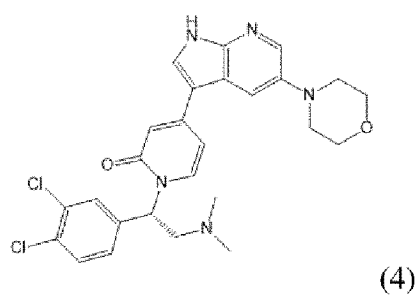
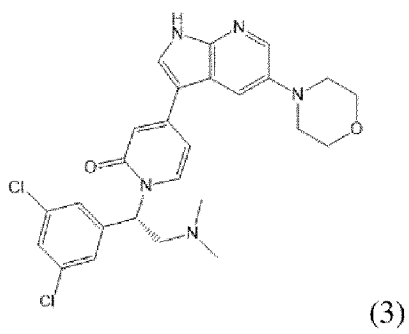
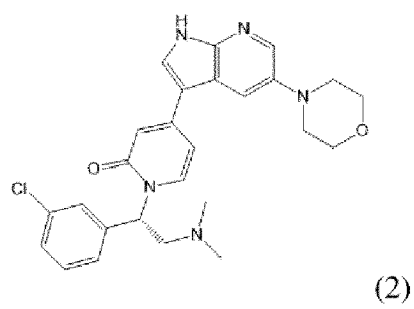
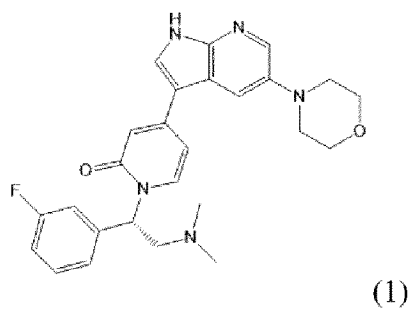
10. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_6$  представляет собой атом водорода или  $(C_1-C_6)$ алкильную группу, более конкретно,  $R_6$  представляет собой атом водорода или метильную группу, и, предпочтительно,  $R_6$  представляет собой атом водорода.

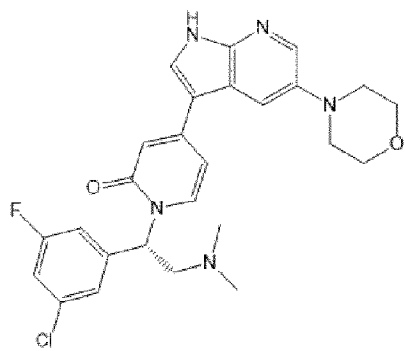
11. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_7$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, более конкретно,  $R_7$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора и, предпочтительно,  $R_7$  представляет собой атом водорода.

12. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_8$  представляет собой атом водорода или атом галогена, в частности атом хлора, атом фтора, атом брома или атом йода, более конкретно,  $R_8$  представляет собой атом водорода, атом хлора или атом фтора и, предпочтительно,  $R_8$  представляет собой атом водорода.

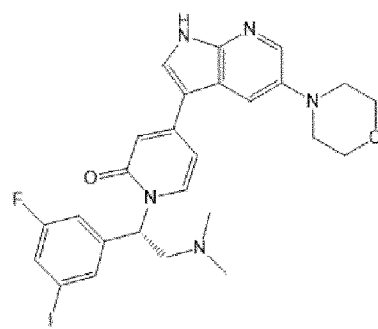
13. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_9$  представляет собой атом водорода, атом галогена или трифторметильную группу, более конкретно,  $R_9$  представляет собой атом водорода или трифторметильную группу, и, предпочтительно,  $R_9$  представляет собой атом водорода.

14. Соединение по п. 1, выбранное из:

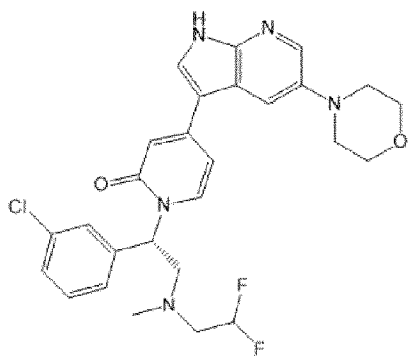




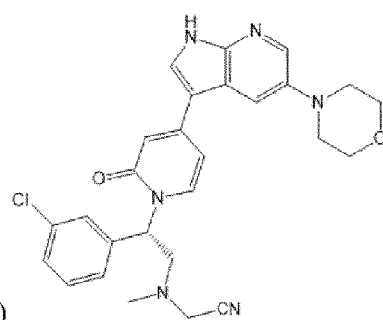
(9)



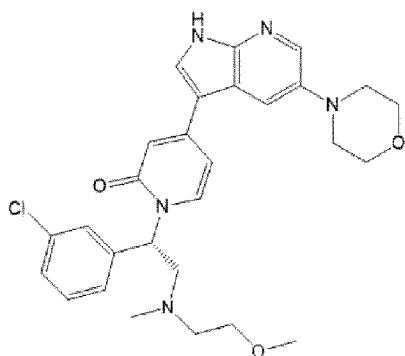
(10)



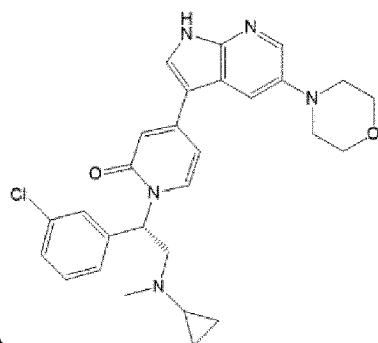
(11)



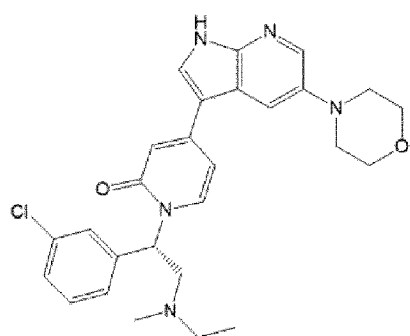
(12)



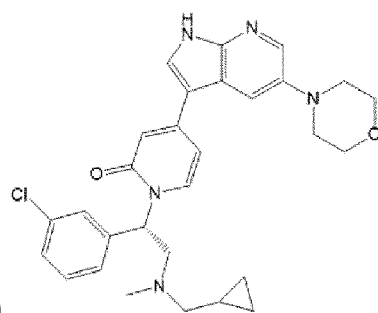
(13)



(14)

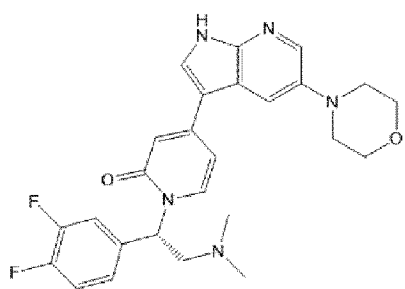


(15)

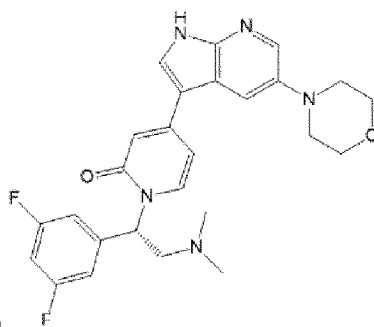


(16)

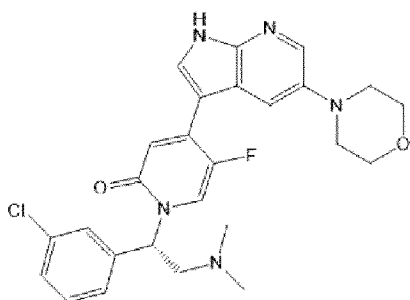




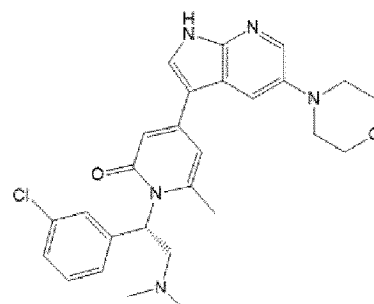
(17)



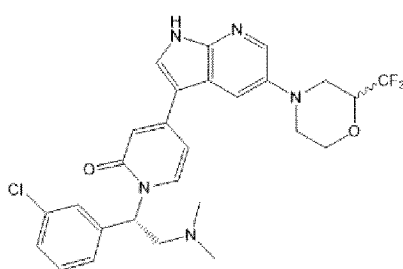
(18)



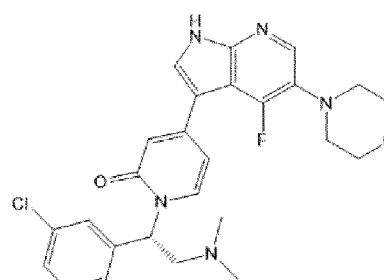
(19)



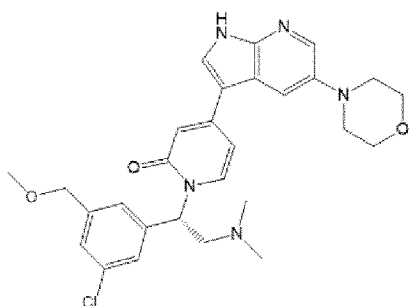
(20)



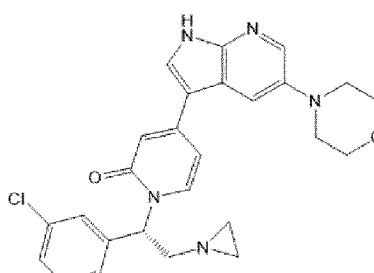
(21)



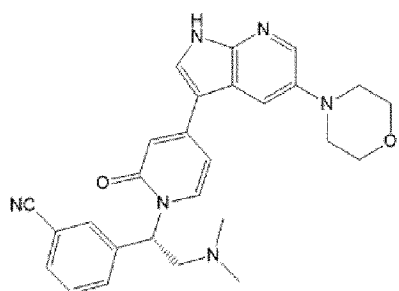
(22)



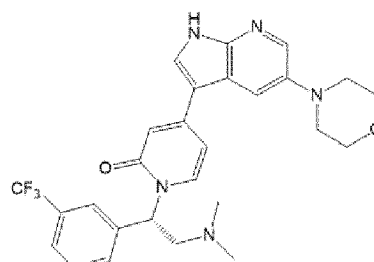
(23)



(24)



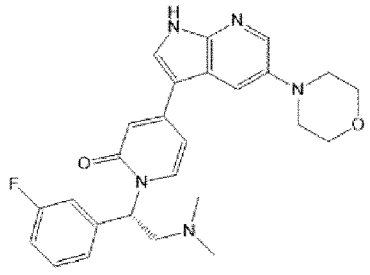
(25)



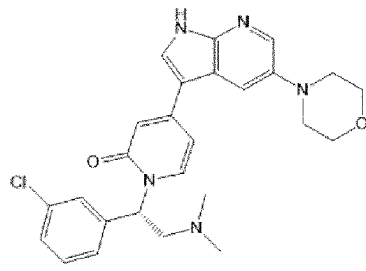
(26)

или одна из его фармацевтически приемлемых солей.

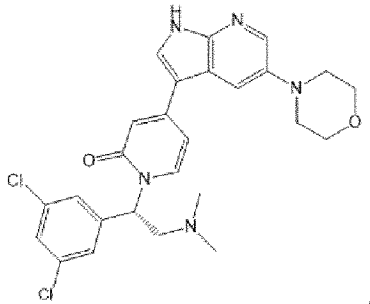
15. Соединение по п. 1, выбранное из:



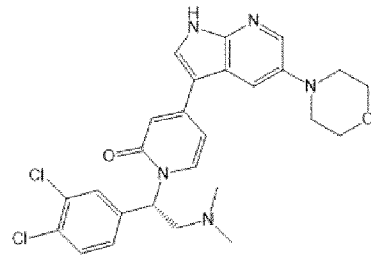
(1)



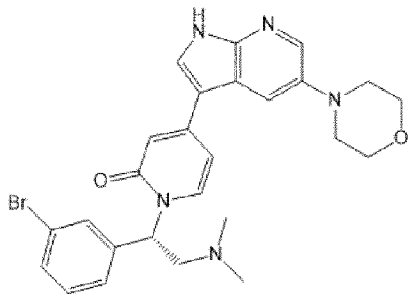
(2)



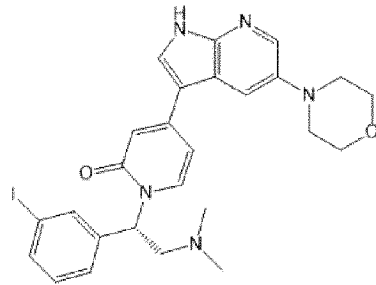
(3)



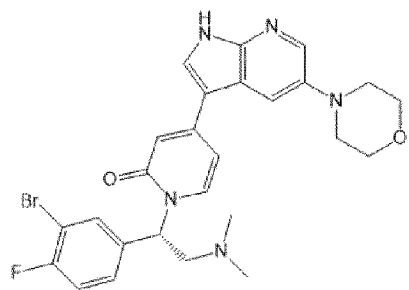
(4)



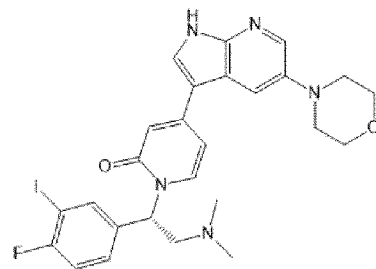
(5)



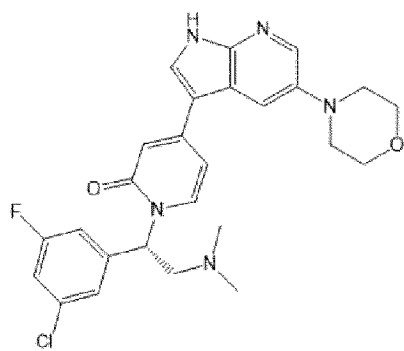
(6)



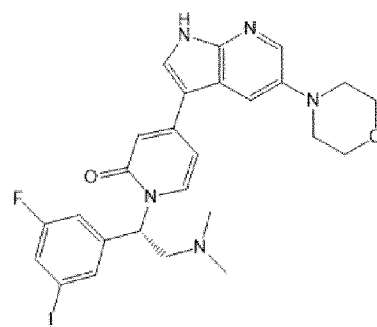
(7)



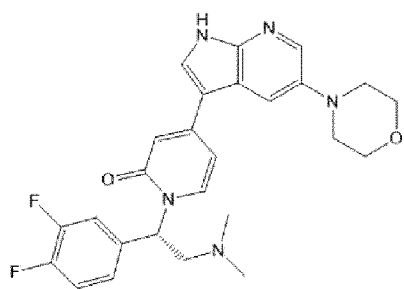
(8)



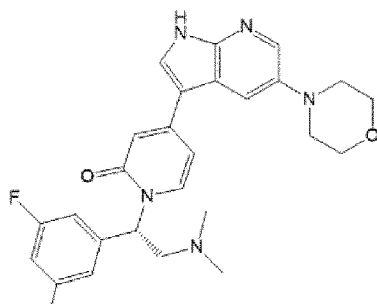
(9)



(10)



(17)



(18)

или одна из его фармацевтически приемлемых солей.

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, для применения для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью киназы ERK, в частности, активностью киназы ERK2.

17. Соединение для применения по п. 16, где заболевание или состояние выбирают из раковых заболеваний и метастазов.

18. Соединение для применения по п. 16 или 17, где заболевание или состояние выбрано из глиобластом, множественных миелом, карцином, лейкозов, в частности, миелоидного (AML), лимфоцитарного, миелоцитарного, миелогенного (CML) или лимфобластного лейкозов, миелодиспластических синдромов, саркомы Капоши, кожных ангиосарком, солидных опухолей, лимфом, в частности, неходжкинских лимфом, меланом, в частности, злокачественных меланом, рака мочевого пузыря, рака молочной железы, рака желудка, рака толстой кишки, колоректального рака, рака эндометрия, рака легких, включая немелкоклеточный рак, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака прямой кишки, рака почек, рака головы и шеи, рака печени, рака яичников, в частности, серозного рака яичников, семиноидного рака, рака дыхательных путей и грудной клетки, рака щитовидной железы, в частности, папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы и других опухолей, экспрессирующих ERK.

19. Соединение для применения по п. 16, где заболевание или состояние выбрано из неопластического заболевания, аллергического заболевания, воспалительного заболевания, аутоиммунного заболевания, заболевания, связанного с плазмодием, заболевания, связанного с тучными клетками, реакции «трансплантат против хозяина»,

метаболического синдрома, расстройства, связанного с ЦНС, нейродегенеративного расстройства, болевого состояния, расстройства, вызванного злоупотреблением психоактивными веществами, прионного заболевания, заболевания сердца, фиброзирующего заболевания, идиопатической артериальной гипертензии (IPAH) и первичной легочной гипертензии (РРН).

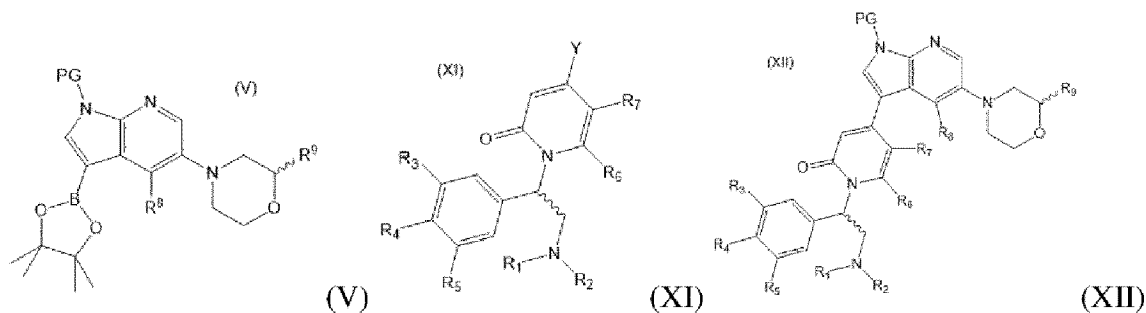
20. Соединение для применения по п. 16, для применения для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

21. Применение соединения по любому из п.п. 1-15 для профилактики, и/или ингибирования, и/или лечения заболевания или состояния, опосредованного активностью киназы ERK, предпочтительно активностью киназы ERK2.

22. Лекарственное средство, включающее по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-15 или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из п.п. 1-15 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

24. Соединения формулы (V), (XI) и (XII):



где:

- R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу;
- R<sub>2</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильную группу или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, замещенную одним или несколькими радикалами, выбранными из атомов галогена, цианогруппы, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппы и (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкильной группы;

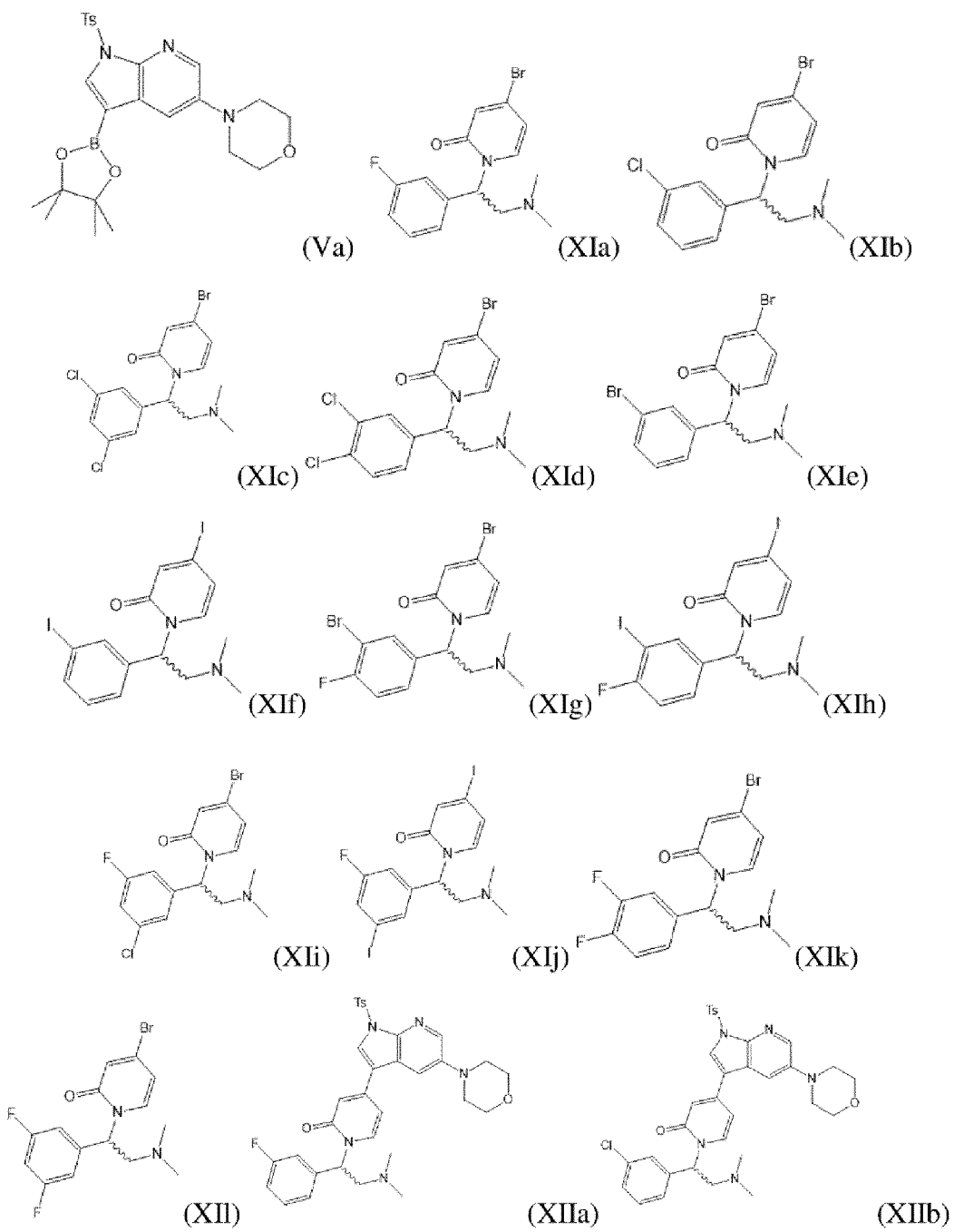
или R<sub>1</sub> и R<sub>2</sub> образуют вместе с атомом азота 3-6-членную гетероциклическую группу;

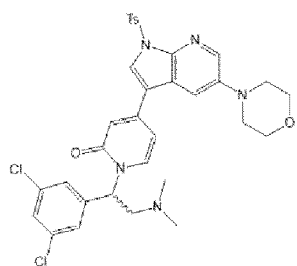
- R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub> и R<sub>9</sub> независимо друг от друга представляют собой атом водорода, атом галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильную группу, трифторметильную группу или цианогруппу, где указанный (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил сам необязательно замещен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксигруппой;

- Y представляет собой атом галогена; и

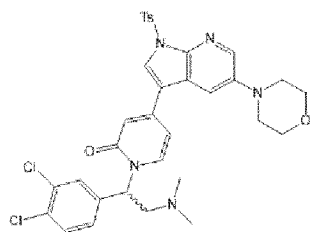
- PG представляет собой защитную группу, выбранную из -тозила, -мезила, -бросила, -нозила, -трифлила, -трет-бутилоксикарбонила, -триметилсилилэтоксиметила, -триметилсилила, -триизопропилсилила, предпочтительно группа -тозил.

25. Соединения по п.24, выбранные из:

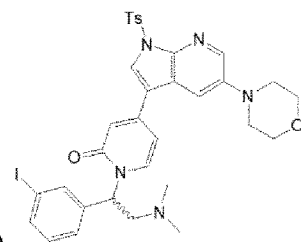




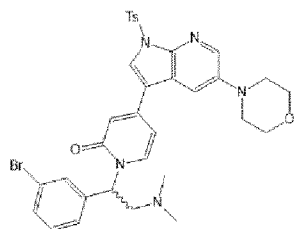
(XIIc)



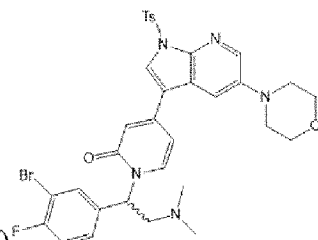
(XIIe)



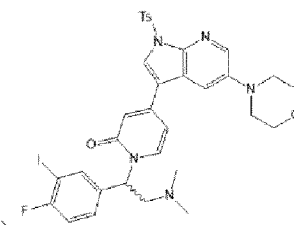
(XIIe)



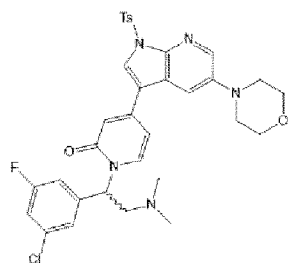
(XIIe)



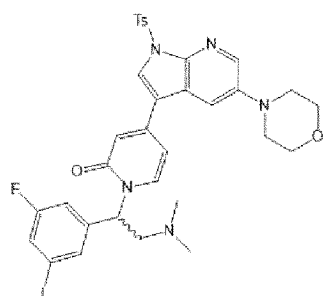
(XIIg)



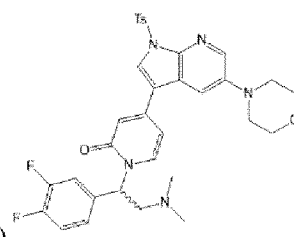
(XIIh)



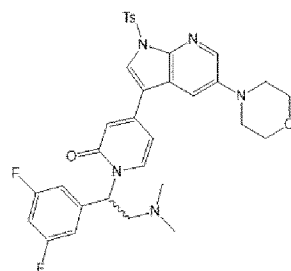
(XIIIi)



(XIIIj)



(XIIIk)



(XIII)