

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201891399 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.01.31(22) Дата подачи заявки
2016.12.15(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) БИПИРАЗОЛИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/268,278; 62/431,008

(32) 2015.12.16; 2016.12.07

(33) US

(86) PCT/US2016/066799

(87) WO 2017/106429 2017.06.22

(88) 2017.08.17

(71) Заявитель:

**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)**

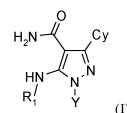
(72) Изобретатель:

**Босэнэк Тодд, Бентциен Йёрг, Берк
Майкл Джейсон, Фрайер Райан
Майкл, Ларсон Эрик Томас, Чантц
Мэтт Эрон, Маккиббен Брайан
Патрик, Мао Ван, Шэнь Юэ,
Солейманзаде Фарифа (US)**

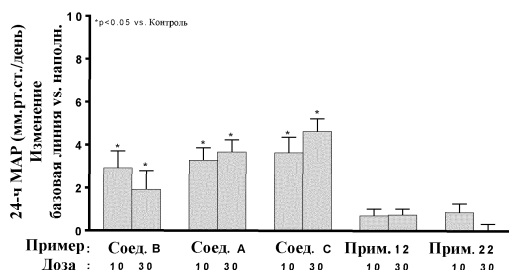
(74) Представитель:

**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Настоящее изобретение охватывает соединения формулы (I)



где группы R₁, Cy и Y определены в настоящей заявке, которые пригодны для лечения заболеваний, связанных с ВТК, и способы получения этих соединений, фармацевтических препаратов, содержащих эти соединения, и способы их применения.



A1

201891399

201891399

A1

БИПИРАЗОЛИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ПРИГОДНЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АУТОИМУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

5

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют ВТК и их применению в качестве лекарственных средств.

Общая информация

10 Члены семейства протеин-киназы ферментов человека играют важную роль регулятора во множестве различных процессов трансдукции сигналов из-за их посттрансляционной модификации конкретных белков посредством добавления фосфатной группы (Hunter, *Cell* **1987**, *50*, 823-829). Тирозинкиназа Брутона (ВТК) является членом семейства тирозинкиназ Тес и играет решающую роль в развитии,
15 активации и продуцировании антител в В-клетках.

Вклад ВТК в биологию В-клеток иллюстрируется на примере X-сцепленной агаммаглобулинемии (XLA) – иммунодефицитном состоянии у людей (обзор в Lindvall, *Immunol. Rev.* **2005**, *203*, 200-215), которое отображает ослабленную кальциевую сигнализацию при взаимодействии с В-клеточным рецептором (BCR),
20 недостаточность зрелых В-клеток на периферии из-за блока между про- и пред-В клеточной стадией и имеет более низкие уровни циркулирующих антител, чем нормальные здоровые субъекты. В результате недавних клинических испытаний с молекулами анти-CD20, истощающими В-клетки при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит (RA) и рассеянный склероз (MS), подтверждается гипотеза о
25 том, что В-клетки представляют собой важный промежуточный узел для борьбы с аутоиммунными нарушениями (Townsend, *Immunol. Rev.* **2010**, *237*, 264-283). Таким образом, ослабление активации и пролиферации В-клеток с помощью ингибирования ВТК может оказывать сходную терапевтическую пользу и согласуется с продемонстрированной резистентностью мышей с дефицитом ВТК к
30 коллаген-индуцированному артриту (Jansson, *Clin. Exp. Immunol.* **1993**, *94*, 459-465) и экспериментальному аутоиммунному энцефалиту (Svensson, *Eur. J. Immunol.*

2002, 32, 1939-1946 и Mangla, *Blood* 2004, 104, 1191-1197). Аналогичным образом, клиническая эффективность, наблюдаемая с нейтрализующим антителом к В-клеточному стимулирующему фактору BlyS, подтверждает роль В-клеток в патофизиологии системной красной волчанки (SLE) (La Cava, *Expert Opin. Biol. Ther.* 2010, 10, 1555-1561). Учитывая необходимость ВТК для продуцирования аутоантител, в том числе антител против ДНК, в мышинных моделях SLE (Steinberg, *J. Clin. Invest.* 1982, 70, 587-597; Golding, *J. Immunol.* 1983, 130, 1043-1046; Scribner, *J. Immunol.* 1987, 138, 3611-3617; Seldin, *J. Exp. Med.* 1987, 166, 1585-1590; Takeshita, *Int. Immunol.* 1998, 10, 435-4444; Whyburn, *J. Immunol.* 2003, 171, 1850-1858), ингибиторы ВТК могут предложить терапевтическое преимущество пациентам с SLE.

Внутри миелоидных клеток необходима трансдукция сигнала ВТК для стимулированного высвобождения воспалительных цитокинов, таких как TNF α , из стимулированных моноцитов (Horwood, *J. Exp. Med.* 2003, 197, 1603-1611) и для оптимальной организации актинового цитоскелета и лакунарной резорбции кости в отдельных остеокластах (Danks, *J. Bone Miner. Res.* 2010, 26, 182-192). Полученные из костного мозга тучные клетки, лишённые ВТК, проявляют сниженную индуцированную активацией дегрануляцию и высвобождение цитокинов. Учитывая роль ВТК в процессах сигнальной трансдукции через разные типы клеток, вовлеченных в патогенез аутоиммунных и аллергических нарушений, ингибирование активности ВТК может обеспечить клиническую пользу при таких заболеваниях, как RA, MS, SLE, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, васкулит, астма и аллергические нарушения.

Сущность изобретения

В настоящее время соединения, такие как А и С (обсужденные ниже), и те, которые указаны, например, в публикации РСТ номер WO2014025976 известны как ингибиторы ВТК. Однако, как показано в настоящей заявке ниже, эти соединения перекрестно реагируют с другими киназами и ингибируют их. Следовательно, эти представители не селективны в отношении ВТК по сравнению с другими целями. Отсутствие селективного ингибирования ВТК повышает вероятность неблагоприятных эффектов в клинических условиях.

Помимо эффективности и селективности терапевтическое соединение должно иметь благоприятный профиль безопасности, такой как безопасность сердечнососудистой системы. Одним из параметров оценки сердечнососудистой (CV) безопасности соединения является среднее артериальное давление (МАР).
5 Статистически значимое изменение МАР в предклиническом исследовании безопасности CV крысы свидетельствует о нежелательных сердечнососудистых явлениях у человека. Как показано в настоящей заявке ниже, сравнительные соединения А, В, и С показывают статистически значимое повышение МАР в исследовании CV крысы. Данные говорят о том, что эти соединения могут не иметь
10 благоприятного профиля безопасности сердечно-сосудистой системы у человека.

Принимая во внимание вышеупомянутые проблемы безопасности с другими известными ингибиторами ВТК, все еще остается потребность в дополнительных соединениях, которые являются высокоселективными для ингибирования ВТК и не оказывают неблагоприятного воздействия на соответствующие сердечнососудистые
15 параметры, такие как МАР.

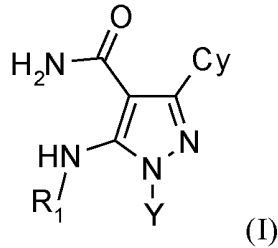
Соединения по настоящему изобретению поддерживают требуемую сильную ингибирующую активность против ВТК для лечения вышеупомянутых ВТК-связанных заболеваний, и решают проблемы селективности и сердечнососудистой безопасности, ассоциированные с другими известными ингибиторами ВТК, такими
20 как те, которые представлены сравнительными соединениями А, В, и С (обсужденные ниже). Селективность ВТК и благоприятный профиль сердечнососудистой безопасности, которые демонстрируются соединениями настоящего изобретения, представляют собой неожиданные и удивительные улучшения по сравнению с другими известными ингибиторами ВТК.

В частности, соединения по настоящему изобретению решают проблемы эффективности и безопасности, ассоциированные с другими известными ингибиторами ВТК, поддерживая высокий уровень эффективности и селективности в ингибировании активности ВТК без какого-либо статистически значимого
25 влияния на МАР.

Соответственно, это изобретение включает новый класс гетероароматических соединений и способы их получения и применения. Эти соединения подходят для
30

лечения аутоиммунных и аллергических нарушений тем, что они проявляют превосходное ингибирующее действие на ВТК.

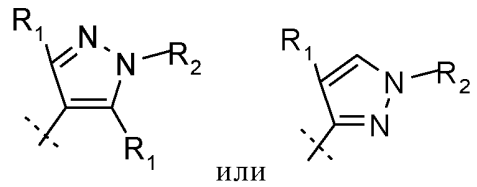
В первом общем варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I)



5

где:

Cy выбран из



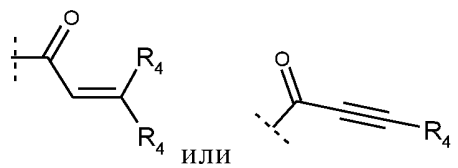
каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила;

10 R₂ представляет собой L-Ar, где Ar представляет собой фенил или пиридирил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галоген C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галоген C₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-;

15 Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, и замещен одним R₃;

R₃ выбран из



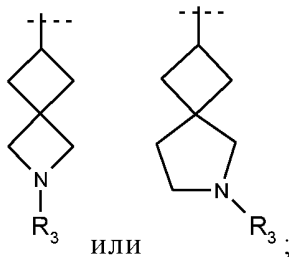
каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;

20 каждая группа, определенная выше для R₁-R₄ и Y может быть, где это возможно, частично или полностью галогенирована;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой:

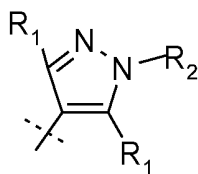
Y выбран из



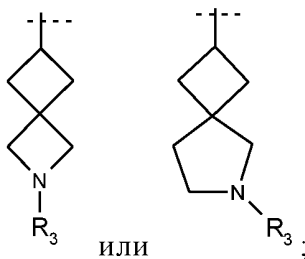
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантами осуществления, описанными выше, и в которой:

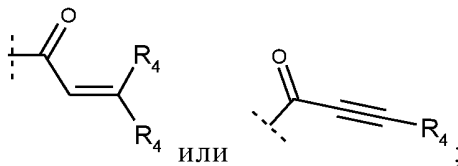
10 Su представляет собой



Y выбран из



R₃ представляет собой

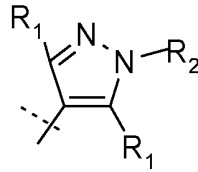


в которой каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;

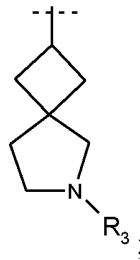
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой:

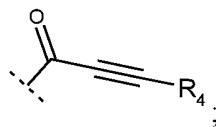
5



Y выбран из



R₃ представляет собой



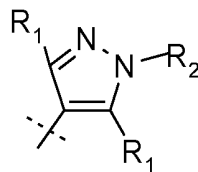
10

в которой R₄ выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

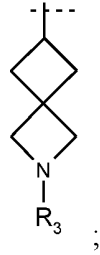
В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой:

15

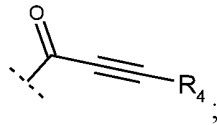
Su представляет собой



Y выбран из



R_3 представляет собой

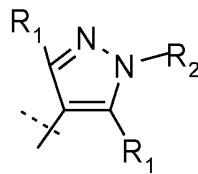


в которой R_4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5

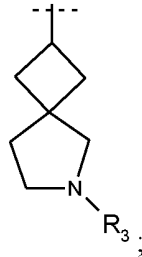
В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой:

S_u представляет собой

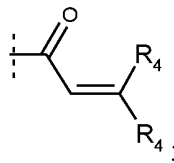


10

Y выбран из



R_3 представляет собой



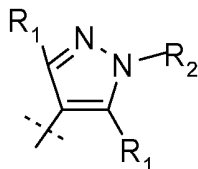
15

в которой каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;

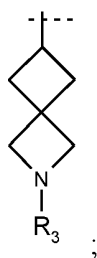
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с вариантом осуществления, описанным выше, и в которой:

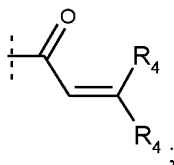
5 Су представляет собой



У выбран из



R₃ представляет собой



10

в которой каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

15 В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных выше, и в которой:

каждый R₄ независимо выбран из водорода, метила или циклопропила;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

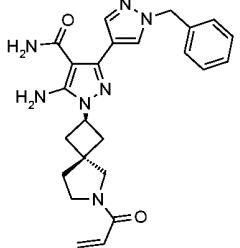
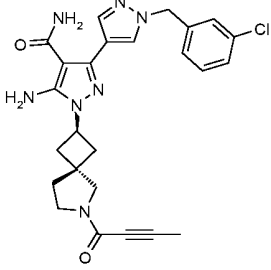
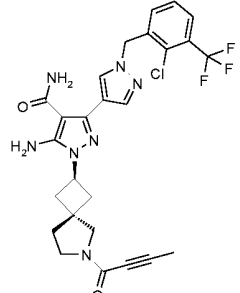
20 В дополнительном варианте осуществления обеспечивается соединение формулы (I) в соответствии с любым из вариантов осуществления, описанных выше, и в которой:

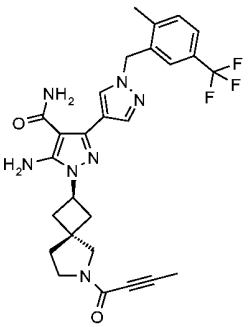
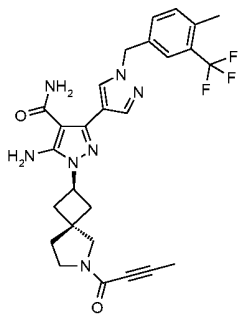
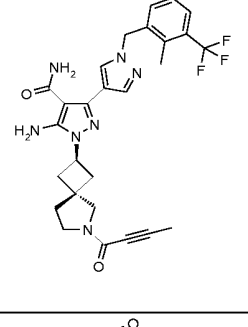
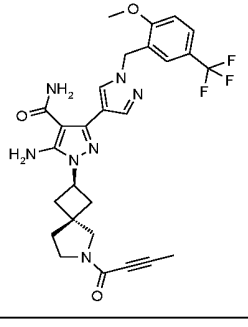
R_2 представляет собой L-Ar, где Ar представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галогенметила, метила, метокси, -CN, галогенметокси или циклопропила;

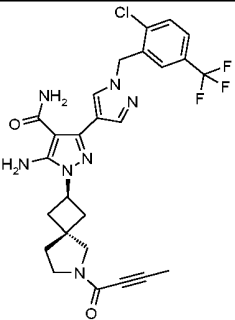
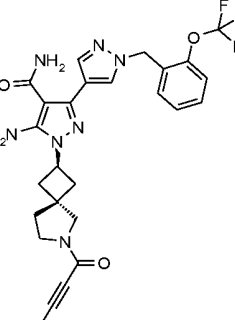
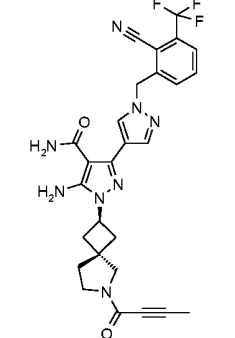
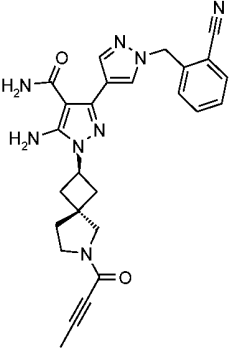
5 L представляет собой $-(CH_2)-$ или $-(CHCH_3)-$ или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

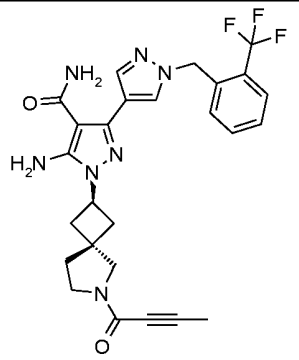
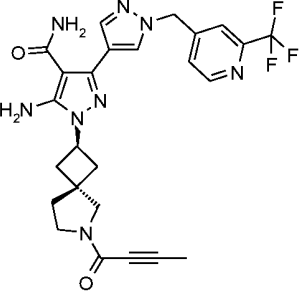
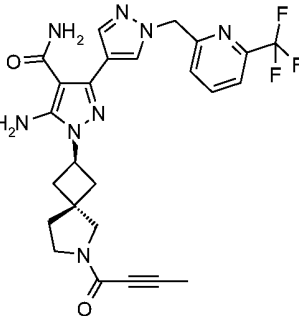
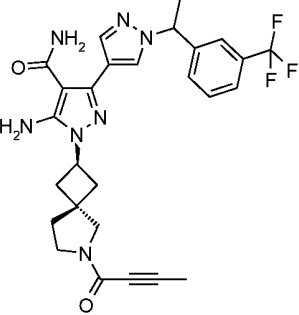
В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает полученные соединения в таблице I, которые можно получить с учетом общих схем, примеров и способов, описанных в настоящей заявке, и известных в данной области.

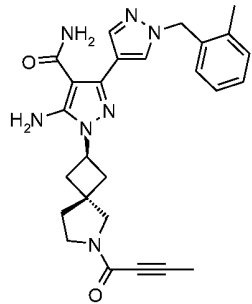
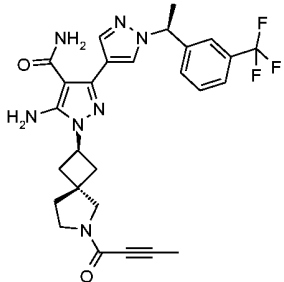
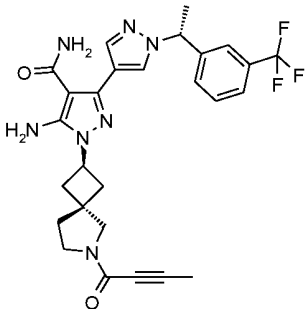
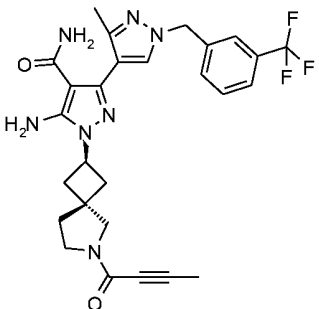
10 Таблица I. Биологические и физические свойства представителей настоящего изобретения

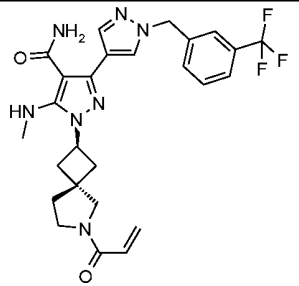
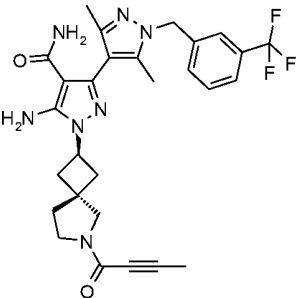
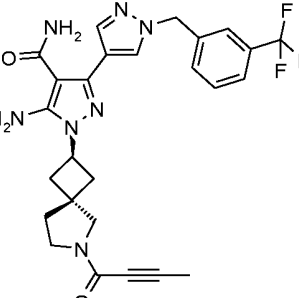
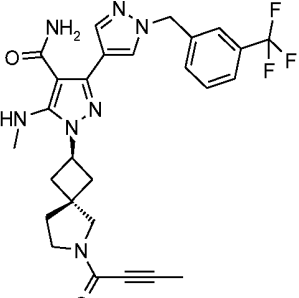
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 1 |  | 36 | A | 0.65 | 446.4 |
| 2 |  | 0.3 | B | 0.596 | 491.1 |
| 3 |  | 0.4 | B | 0.797 | 559.1 |

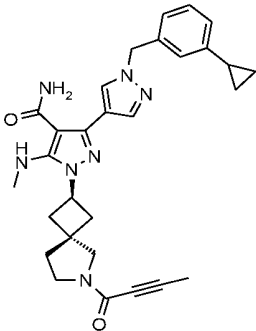
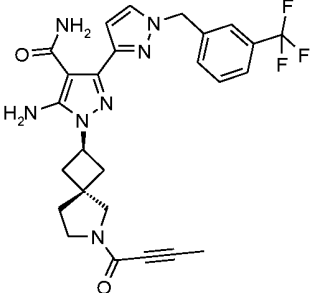
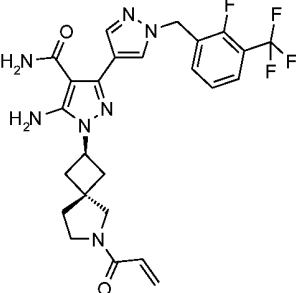
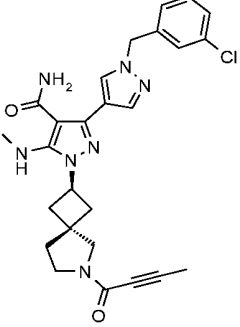
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 4 |  | 1.8 | В | 0.795 | 540.3 |
| 5 |  | 0.4 | В | 0.808 | 540.3 |
| 6 |  | 0.4 | В | 0.813 | 540.3 |
| 7 |  | 3.3 | В | 0.778 | 555.2 |

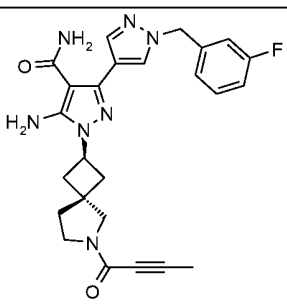
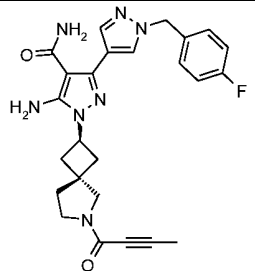
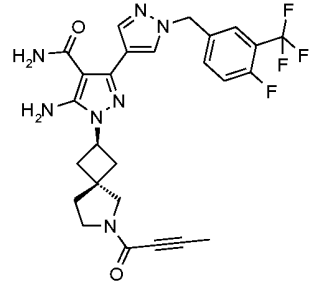
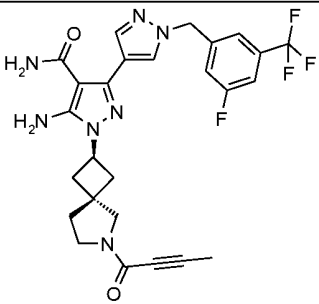
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | РТ (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 8 |  | 0.9 | В | 0.80 | 559.1 |
| 9 |  | 0.6 | А | 0.80 | 542.3 |
| 10 |  | 0.5 | В | 0.751 | 551.3 |
| 11 |  | 0.7 | В | 0.647 | 483.3 |

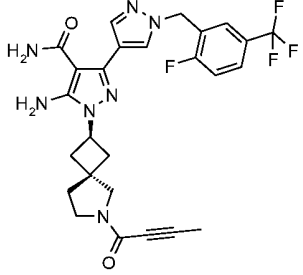
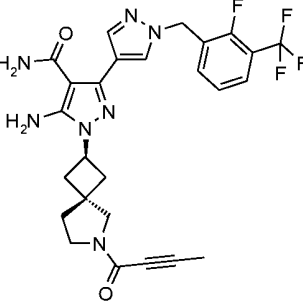
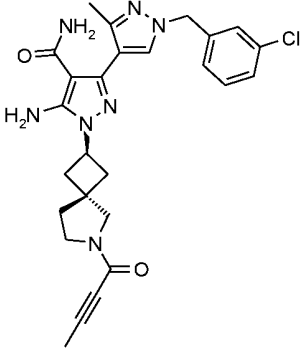
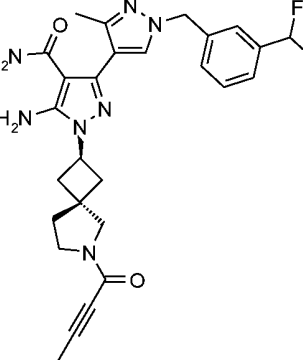
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | РТ (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 12 |  | 0.5 | В | 0.770 | 526.4 |
| 13 |  | 9.1 | В | 0.665 | 527.2 |
| 14 |  | 0.5 | В | 0.7 | 527.2 |
| 15 |  | 1.1 | В | 0.814 | 540.3 |

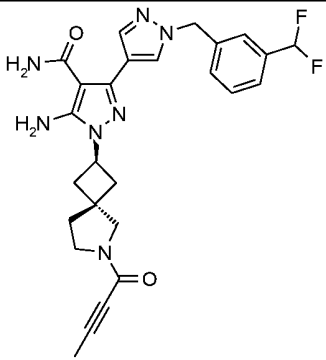
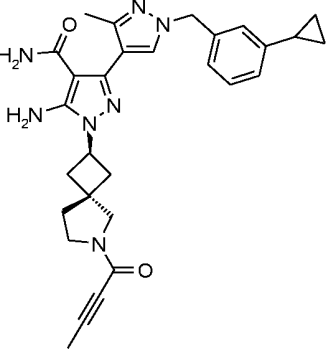
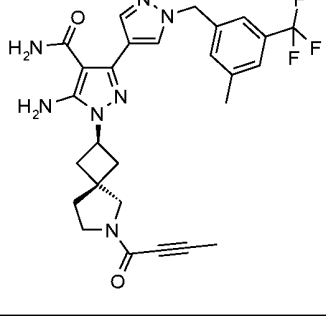
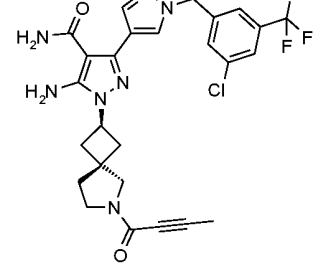
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 16 |  | 1.5 | В | 0.595 | 472.5 |
| 17 |  | 1.7 | В | 0.798 | 539.2 |
| 18 |  | 0.6 | В | 0.798 | 539.2 |
| 19 |  | 0.9 | В | 0.777 | 540.3 |

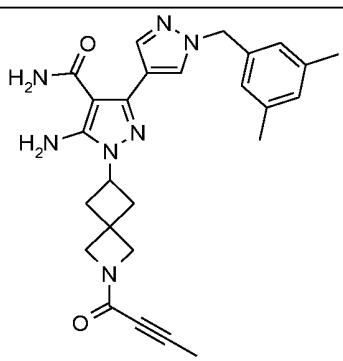
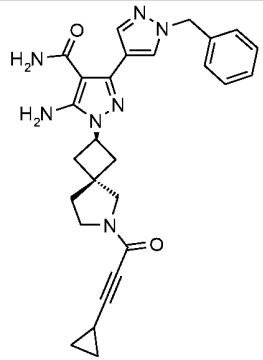
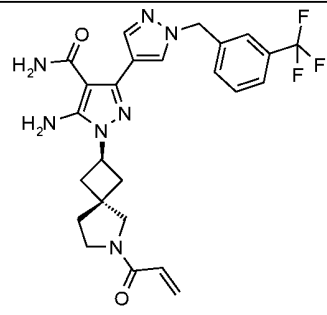
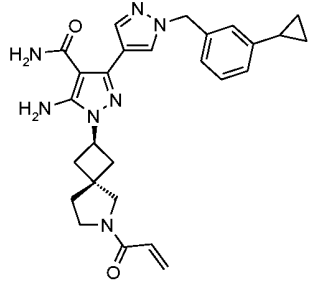
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 20 |  | 22 | В | 0.741 | 528.7 |
| 21 |  | 5.8 | В | 0.786 | 554.3 |
| 22 |  | 0.3 | В | 0.760 | 526.3 |
| 23 |  | 1.3 | В | 0.796 | 540.3 |

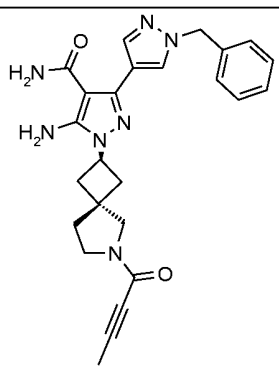
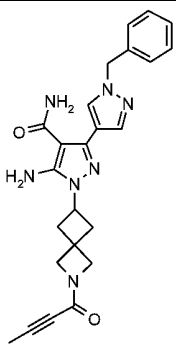
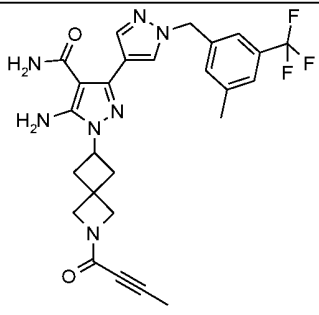
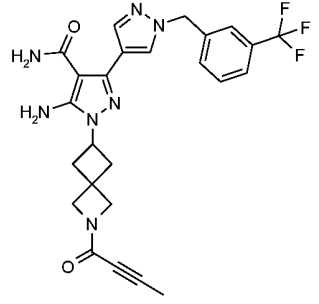
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 24 |  | 0.8 | В | 0.801 | 512.4 |
| 25 |  | 2.6 | В | 0.843 | 526.3 |
| 26 |  | 2.6 | С | 1.78 | 532.4 |
| 27 |  | 1.7 | В | 0.769 | 506.3 |

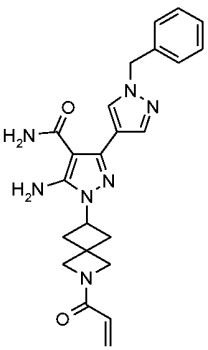
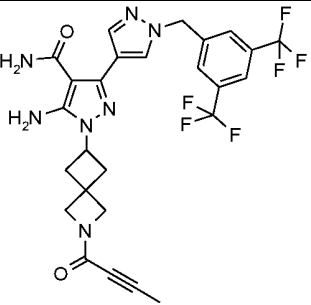
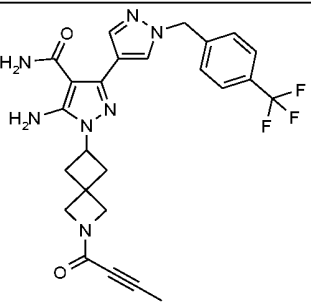
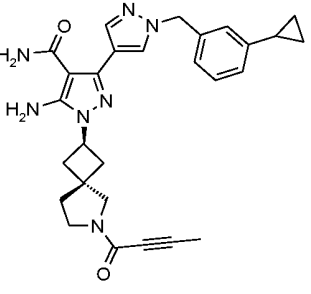
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 28 |  | 0.3 | В | 0.692 | 476.4 |
| 29 |  | 0.8 | В | 0.69 | 476.4 |
| 30 |  | 0.6 | В | 0.786 | 544.4 |
| 31 |  | 0.8 | В | 0.779 | 544.3 |

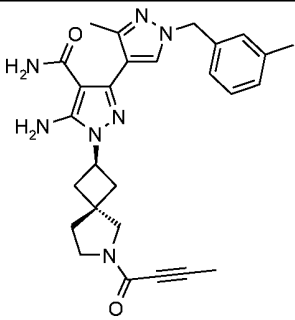
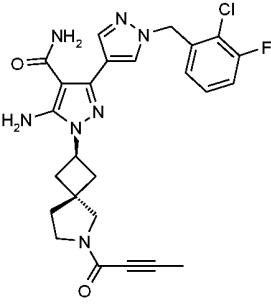
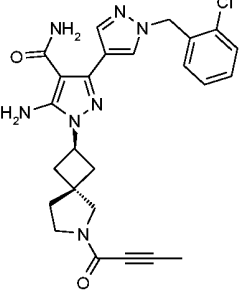
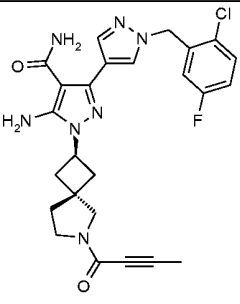
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 32 |  | 0.5 | B | 0.772 | 544.4 |
| 33 |  | 0.4 | B | 0.78 | 544.2 |
| 34 |  | 0.7 | B | 0.753 | 506.2 |
| 35 |  | 0.9 | B | 0.724 | 522.3 |

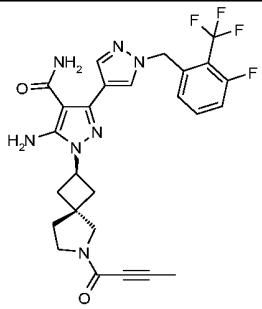
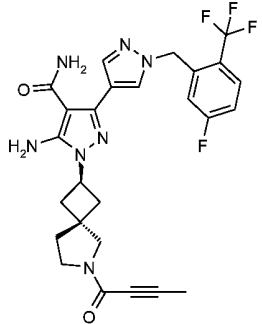
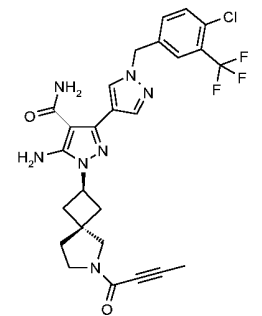
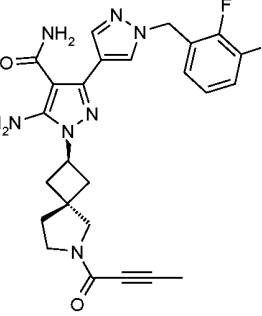
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 36 |  | 0.2 | В | 0.716 | 508.3 |
| 37 |  | 0.8 | В | 0.788 | 512.3 |
| 38 |  | 3.0 | А | 0.87 | 540.2 |
| 39 |  | 0.9 | В | 0.758 | 560.3 |

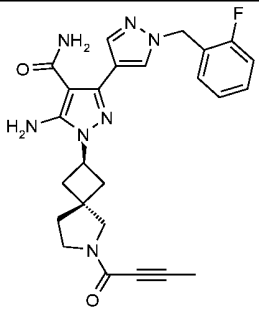
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | РТ (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 40 |  | 4.2 | В | 0.722 | 472.4 |
| 41 |  | 0.3 | В | 0.734 | 484.3 |
| 42 |  | 78 | В | 0.716 | 514.4 |
| 43 |  | 3.0 | В | 0.722 | 486.4 |

| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 44 |  | 0.3 | В | 0.672 | 458.3 |
| 45 |  | 6.0 | А | 0.64 | 444.3 |
| 46 |  | 7.9 | В | 0.761 | 526.3 |
| 47 |  | 0.5 | А | 0.78 | 512.3 |

| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 48 |  | 16 | А | 0.59 | 432.3 |
| 49 |  | 45 | В | 0.802 | 580.3 |
| 50 |  | 63 | В | 0.728 | 511.1 |
| 51 |  | 0.3 | В | 0.766 | 498.4 |

| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 52 |  | 1.2 | В | 0.7345 | 486.4 |
| 53 |  | 0.3 | В | 0.743 | 510.3 |
| 54 |  | 0.5 | В | 0.73 | 492.2 |
| 55 |  | 0.7 | В | 0.84 | 510.3 |

| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | <i>m/z</i> [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|----------------------------------|
| 56 |  | 0.6 | В | 0.775 | 544.3 |
| 57 |  | 0.9 | В | 0.778 | 544.3 |
| 58 |  | 0.4 | В | 0.809 | 559.1 |
| 59 |  | 0.3 | В | 0.707 | 494.2 |

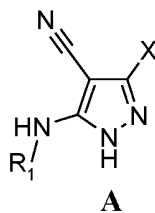
| Пример | Структура | ВТК IC ₅₀ (нМ) | Способ ВЭЖХ | RT (мин) | m/z [M+H] ⁺ |
|--------|---|------------------------------|----------------|-------------|---------------------------|
| 60 |  | 0.5 | В | 0.688 | 476.3 |

Во втором общем варианте осуществления обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль.

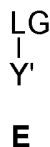
В третьем общем варианте осуществления обеспечивается способ лечения заболевания, выбранного из ревматоидного артрита, системной красной волчанки, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, васкулита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, В-клеточной лимфомы, рассеянного склероза, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, реакции "трансплантат против хозяина", псориазического артрита, анкилозирующего спондилита и увеита, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль.

В четвертом общем варианте осуществления предлагается способ получения соединения в соответствии с первым вариантом осуществления или любым из родственных ему вариантов осуществления посредством:

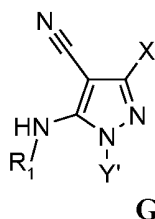
(i) сочетания соединения формулы А



с соединением формулы **E**



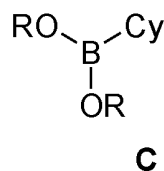
с образованием соединения формулы **G**



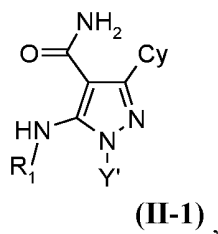
5

где каждый R_1 независимо выбран из водорода или метила; X представляет собой галоген (т.е. хлор, бром или йод); LG представляет собой уходящую группу; а также Y' представляет собой C_6 - C_8 спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, защищенный защитной группой;

10 (ii) сочетания соединения формулы (I-1) с гетероциклическим сложным бороновым эфиром или кислотой формулы **C**

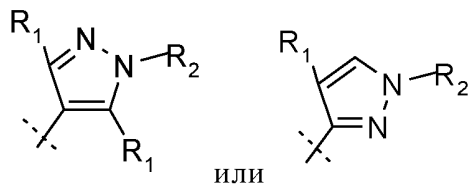


15 в присутствии пригодного основания и палладиевого катализатора с последующим гидролизом нитрила до карбоксиамида с образованием соединения формулы (II-1)



где каждая R группа соединения формулы С представляет собой H, алкил, или обе R группы соединены с образованием кольца;

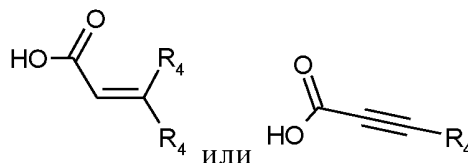
Су в соединении формулы (II-1) выбран из



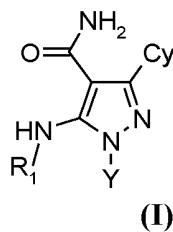
5 R₂ представляет собой L-Ag, где Ag представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галоген C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галоген C₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-; и

10 (iii) удаления защиты с защищенного азота соединения формулы (II-1) в кислых условиях и сочетания незащищенного соединения формулы (II-1) с соединением, выбранным из

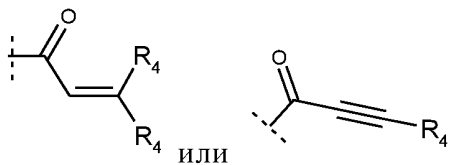


с образованием соединения формулы (I)



15 где Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, связанный или ковалентно присоединенный к R₃, где

R₃ представляет собой



20 каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание фигур

Сопроводительная фигура, которая включена для обеспечения дальнейшего понимания предметной технологии, и включена в эту часть и является ее частью, иллюстрирует аспекты предметной технологии и вместе с описанием служит для объяснения принципов предметной технологии.

На фиг.1 показано, что соединения по настоящему изобретению, например, **Примеры 12 и 22**, не влияют на среднее артериальное давление (МАР) in-vivo по сравнению со сравнительными соединениями А-С (описано в разделе примеров).

10 Подробное описание изобретения

Определения

Термины, которые конкретно не определены в настоящей заявке, имеют значения, которые очевидны для квалифицированного специалиста в свете общего раскрытия и контекста в целом.

15 Как используется в настоящей заявке, если не указано иное, применяются следующие определения:

Использование префикса C_{x-y} , где x и y каждый представляет собой натуральное число, указывает, что цепочечная или кольцевая структура или комбинация цепочечной и кольцевой структуры в целом, указанные и упомянутые в прямой связи, могут состоять из максимум y и минимум x атомов углерода.

20 Алкил означает одновалентные насыщенные углеводородные цепи, которые могут присутствовать как в прямой (неразветвленной), так и в разветвленной форме. Если алкил замещен, замещение может происходить независимо друг от друга с помощью моно- или полизамещения в каждом случае на всех атомах углерода, несущих водород.

25 Например, термин " C_{1-5} алкил" включает, например, H_3C- , H_3C-CH_2- , $H_3C-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-$, $H_3C-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH_2-CH_2-$, $H_3C-CH_2-C(CH_3)_2-$, $H_3C-C(CH_3)_2-CH_2-$, $H_3C-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ и $H_3C-CH_2-CH(CH_2CH_3)-$.

30

Другие примеры алкила представляют собой метил (Me; $-\text{CH}_3$), этил (Et; $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропил (*n*-пропил; *n*-Pr; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропил (*i*-Pr; *изо*-пропил; $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (*n*-бутил; *n*-Bu; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропил (*изо*-бутил; *i*-Bu; $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (*втор*-бутил; *sec*-Bu; $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропил (*трет*-бутил; *t*-Bu; $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (*n*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил (*изо*-пентил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,2-диметил-1-пропил (*нео*-пентил; $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил (*n*-гексил; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$), 2,2-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3,3-диметил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-1-пентил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гептил (*n*-гептил), 2-метил-1-гексил, 3-метил-1-гексил, 2,2-диметил-1-пентил, 2,3-диметил-1-пентил, 2,4-диметил-1-пентил, 3,3-диметил-1-пентил, 2,2,3-триметил-1-бутил, 3-этил-1-пентил, 1-октил (*n*-октил), 1-нонил (*n*-нонил); 1-децил (*n*-децил) и т.д.

Термины пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил и т.д. без какого-либо дальнейшего определения означают насыщенные углеводородные группы с соответствующим числом атомов углерода, в которые включены все изомерные формы.

Вышеприведенное определение алкила также применяется, если алкил является частью другой (комбинированной) группы, такой как, например, C_{x-y} алкиламино или C_{x-y} алкокси.

В отличие от алкила, алкенил состоит, по меньшей мере, из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе двойной связью C-C и атом углерода может только быть частью

одной двойной связи С-С. Если в алкиле, как определено выше, имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода на расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием второй связи, образуется соответствующий алкенил.

5 Алкенил может необязательно присутствовать в *цис* или *транс* или *E* или *Z* ориентации относительно двойной связи (связей).

В отличие от алкила алкинил состоит, по меньшей мере, из двух атомов углерода, причем по меньшей мере два расположенных рядом атома углерода соединены вместе тройной связью С-С. Если в алкиле, как определено выше,
10 имеющем по меньшей мере два атома углерода, два атома водорода в каждом случае при расположенных рядом атомах углерода формально удаляются и свободные валентности насыщаются с образованием двух дополнительных связей, образуется соответствующий алкинил.

Галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) получают из ранее
15 определенного алкила (алкенил, алкинил) путем замены одного или нескольких атомов водорода углеводородной цепи независимо друг от друга атомами галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Если галогеналкил (галогеналкенил, галогеналкинил) должен быть дополнительно замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в
20 каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород.

Примеры галогеналкила (галогеналкенил, галогеналкинил) представляют собой -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, -CHF₂CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃, -CHFCH₃, -CF₂CF₂CF₃, -CF₂CH₂CH₃, -CF=CF₂, -CCl=CH₂, -CBr=CH₂, -C≡C-CF₃, -CHFCH₂CH₃, -CHFCH₂CF₃ и т. д.

25 Галоген относится к атомам фтора, хлора, брома и/или йода.

Циклоалкил включает подгруппы моноциклических углеводородных колец, бициклических углеводородных колец и спиро-углеводородных колец. Системы являются насыщенными. В бициклических углеводородных кольцах два кольца соединены вместе, так что они имеют по меньшей мере два атома углерода вместе.

30 Если циклоалкил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на

всех атомах углерода, несущих водород. Циклоалкил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

5 Примеры циклоалкила представляют собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил.

Примеры представляют собой соответствующие группы:



Спироцикл представляет собой спиро-углеводородное кольцо, один атом углерода (спироатом) принадлежит двум кольцам вместе.

10 Арил означает моно-, би- или трициклические карбоциклы с по меньшей мере одним ароматическим карбоциклом. Предпочтительно он означает моноциклическую группу с шестью атомами углерода (фенил) или бициклическую группу с девятью или десятью атомами углерода (два шестичленных кольца или одно шестичленное кольцо с пятичленным кольцом), причем второе кольцо может
15 также быть ароматическим или, однако, также может быть насыщенным или частично насыщенным.

Если арил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода, несущих водород. Арил сам по себе может быть присоединен как
20 заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

Примерами арила являются фенил и нафтил.

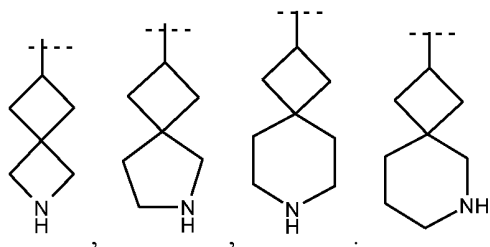
Вышеприведенное определение арила также применяется, если арил является частью другой (комбинированной) группы, как, например, в ариламино, арилокси или арилалкиле.

25 Гетероциклил означает кольцевые системы, которые получены из ранее определенных циклоалкила или спироцикла путем замены одной или нескольких групп $-CH_2-$ независимо друг от друга в углеводородных кольцах группами $-O-$, $-S-$ или $-NH-$, где может присутствовать всего не более пяти гетероатомов, по меньшей мере, один атом углерода может присутствовать между двумя атомами кислорода и
30 между двумя атомами серы или между одним атомом кислорода и одним атомом

серы и кольцо в целом должно иметь химическую стабильность. Гетероатомы могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера \rightarrow сульфоксид $-SO-$, сульфон $-SO_2-$; азот \rightarrow N-оксид).

5 Если гетероциклил замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, несущих водород. Гетероциклил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение кольцевой системы.

10 Примерами гетероциклила являются тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, или следующие гетероциклические спироциклы



15 Гетероарил означает моноциклические гетероароматические кольца или полициклические кольца с по меньшей мере одним гетероароматическим кольцом, которые по сравнению с соответствующим арилом или циклоалкилом, вместо одного или нескольких атомов углерода содержат один или нескольких одинаковых или разных гетероатомов, выбранных независимо друг от друга из азота, серы и кислорода, где полученная группа должна быть химически стабильной. Предпосылкой для присутствия гетероарила является гетероатом и
20 гетероароматическая система.

Если гетероарил должен быть замещен, замещения могут происходить независимо друг от друга, в форме моно- или полизамещений в каждом случае, на всех атомах углерода и/или азота, несущих водород. Гетероарил сам по себе может быть присоединен как заместитель к молекуле через каждое пригодное положение
25 кольцевой системы, как через углерод, так и через азот.

Примерами гетероарила являются пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил, бензоксазолил, индолил, изоиндолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотиазолил и тому подобное.

5 Гетероатомы могут необязательно присутствовать во всех возможных стадиях окисления (сера \rightarrow сульфоксид $-SO-$, сульфон $-SO_2-$; азот \rightarrow N-оксид).

Карбоциклы включают углеводородные кольца, содержащие от трех до двенадцати атомов углерода. Эти карбоциклы могут представлять собой либо ароматические, либо ароматические или неароматические кольцевые системы. Неароматические кольцевые системы могут быть моно- или полиненасыщенными.

10 Предпочтительные карбоциклы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептанил, циклогептенил, фенил, инданил, инденил, бензоциклобутанил, дигидронафтил, тетрагидронафтил, нафтил, декагидронафтил, бензоциклогептанил и бензоциклогептенил.

15 Все циклические и ациклические системы, определенные в этом разделе выше, следует понимать как необязательно частично или полностью галогенированные, если это возможно, и если не указано иное.

Стереохимия/сольваты/гидраты: Если конкретно не указано, в описании и прилагаемой формуле изобретения данная химическая формула или название

20 должны охватывать таутомеры и все стерео, оптические и геометрические изомеры (например энантиомеры, диастереомеры, изомеры *E/Z* и т. д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любой из вышеперечисленных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли. Соединения и соли по изобретению могут существовать в

25 несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобное. Как правило, сольватированные формы, такие как гидраты, считаются эквивалентными несольватированным формам для целей изобретения.

30 Соединения по изобретению также включают их изотопно-меченые формы. Изотопно-меченная форма активного агента комбинации по настоящему

изобретению идентична указанному активному агенту, за исключением того факта, что один или несколько атомов указанного активного агента были заменены на атом или атомы, имеющие атомную массу или массовое число, которая (которое) отличается от атомной массы или массового числа, указанного атома, который
5 обычно встречается в природе. Примеры изотопов, которые являются коммерчески доступными и которые могут быть включены в активный агент комбинации настоящего изобретения в соответствии с хорошо известными методиками, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, например, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , и ^{36}Cl , соответственно.
10 Активный агент комбинации по настоящему изобретению, его пролекарство, или его фармацевтически приемлемая соль, которые содержат один или несколько из вышеупомянутых изотопов и/или другие изотопы других атомов, также составляют объем настоящего изобретения.

Соли: Фраза "фармацевтически приемлемая" используется в настоящей заявке
15 для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения при контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемые
20 соли" относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения их кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, например,
25 амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное.

Например, такие соли включают ацетаты, аскорбаты, бензолсульфонаты, бензоаты, безилаты, бикарбонаты, битартраты, бромиды/гидробромиды, Са-
30 эдетаты/эдетаты, камсилаты, карбонаты, хлориды/гидрохлориды, цитраты, эдисилаты, этандисульфонаты, эстолаты эсилаты, фумараты, глюцептаты, глюконаты, глутаматы, гликоляты, гликолиларсанилаты, гексилресорцинаты,

5 гидрабамины, гидроксималеаты, гидроксинафтоаты, йодиды, изотионаты, лактаты, лактобионаты, малаты, малеаты, манделаты, метансульфонаты, мезилаты, метилбромиды, метилнитраты, метилсульфаты, мукаты, напсилаты, нитраты, оксалаты, памоаты, пантотенаты, фенилацетаты, фосфаты/дифосфаты, полигалактуронаты, пропионаты, салицилаты, стеараты, субацетаты, сукцинаты, сульфамиды, сульфаты, таннаты, тартраты, теоклаты, толуолсульфонаты, триэтиодиды, аммоний, бензатины, хлорпрокаины, холины, диэтаноламины, этилендиамины, меглумины и прокаины.

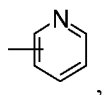
10 Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. Pharmaceutical salts, Birge, S.M. и др., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19).

15 Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент с помощью обычных химических способов. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию свободной кислотной или основной формы этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их
20 смесь.

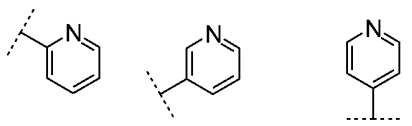
Соли других кислот, чем упомянутые выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетаты), также составляют часть настоящего изобретения.

25 Ниже перечислены некоторые сокращенные обозначения и их структурные соответствия:

В представлении, таком как, например,



30 сплошная линия означает, что кольцевая система может быть присоединена к молекуле через атом углерода 1, 2 или 3 и, таким образом, эквивалентна следующему представлению



5 Термин "терапевтически эффективное количество" для целей настоящего изобретения означает количество вещества, которое способно устранять симптомы болезни или облегчать эти симптомы или которое продлевает срок жизни получающего лечение пациента.

Список сокращений

| | |
|-------------------|---|
| Ac | ацетил |
| ACN | ацетонитрил |
| водн. | водный |
| Ar | аргон |
| АТР | аденозинтрифосфат |
| Bn | бензил |
| Bu | бутил |
| Boc | трет-бутилоксикарбонил |
| кат. | катализатор |
| конц. | концентрированный |
| д | день(дни) |
| ДХМ | дихлорметан |
| ДИПЭА | <i>N,N</i> -диизопропилэтиламин |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -диметиламинопиридин |
| DMA | диметилацетамид |
| DMЭ | 1,2-диметоксиэтан |
| DMФА | <i>N,N</i> -диметилформаид |
| DMCO | диметилсульфоксид |
| dppf | 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен |
| EDC | 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид |
| ESI | ионизация электрораспылением |
| Et | этил |
| Et ₂ O | диэтиловый эфир |
| EtOAc | этилацетат |
| EtOH | этанол |
| ч | час(часы) |
| HATU | гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония |

| | |
|----------------------------------|---|
| Нер | гептан |
| ВЭЖХ | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| <i>i</i> | изо |
| IPAc | изопропил ацетат |
| ЖХ | жидкостная хроматография |
| LiHMDS | литий-бис(триметилсилил)амид |
| р-р | раствор |
| mCPBA | 3-хлорпероксибензойная кислота |
| Me | Метил |
| MeOH | метанол |
| мин | минуты |
| ЖХСД | жидкостная хроматография среднего давления |
| МС | масс-спектрометрия |
| <i>m/z</i> | отношение массы к заряду |
| NBS | <i>N</i> -бром-сукцинимид |
| NIS | <i>N</i> -йод-сукцинимид |
| NMM | <i>N</i> -метилморфолин |
| NMP | <i>N</i> -метилпирролидон |
| NP | нормальная фаза |
| n. a. | недоступен |
| PBS | забуференный фосфатом физиологический раствор |
| Ph | фенил |
| Pr | пропил |
| Pyr | пиридин |
| rac | рацемический |
| R _f (R _f) | коэффициент удержания |
| ОФ | обратная фаза |
| RT | время удержания (ВЭЖХ) |
| кт | температура окружающей среды |
| TBAF | тетрабутиламмонийфторид |
| TBDMS | трет-бутилдиметилсилил |
| TBME | трет-бутилметиловый эфир |
| TBTU | тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-урония |
| tBu | трет-бутил |
| TEA | триэтиламин |
| темп. | температура |
| <i>трет</i> | третичный |

| | |
|------|-------------------------------------|
| Tf | трифлат |
| ТФУ | трифторуксусная кислота |
| ТГФ | тетрагидрофуран |
| TMS | триметилсилил |
| TRIS | трис(гидроксиметил)-аминометан |
| Ts | <i>n</i> -тозил |
| TsOH | <i>n</i> -толуолсульфоновая кислота |
| УФ | ультрафиолетовый |
| | |

Особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидными из следующих подробных примеров, которые иллюстрируют основы изобретения в качестве примера без ограничения его объема:

5 Получение соединений согласно изобретению

Общие способы синтеза

Оптимальные условия реакции и время реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов. Если не указано иное, растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко
10 выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные методики приведены в разделе "Примеры синтеза". Промежуточные соединения и продукты можно очищать хроматографией на силикагеле, перекристаллизацией и/или обратной фазой ВЭЖХ (ОФВЭЖХ). Дискретные энантимеры можно получить путем расщепления рацемических продуктов с использованием хиральной ВЭЖХ.
15 Способы очистки ОФВЭЖХ использовали в каждом случае от 0-100% ацетонитрила в воде, с содержанием 0.1% муравьиной кислоты, 0.1% ТФУ, или 2.5 мМ бикарбоната аммония и использовали одну из следующих колонок:

- a) Waters Sunfire OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- b) Waters XBridge OBD C18 5 мкм 30x150 мм колонка
- 20 c) Waters ODB C8 5 мкм 19x150 мм колонка
- d) Waters Atlantis ODB C18 5 мкм 19x50 мм колонка
- e) Waters Atlantis T3 OBD 5 мкм 30x100 мм колонка
- f) Phenomenex Gemini Axia C18 5 мкм 30x100 мм колонка

Способы ВЭЖХ:

Таблица 1: Аналитический способ ВЭЖХ А

| Способ | Подвижная фаза А | Подвижная фаза В | Градиент | | | Поток (мл/мин.) | Колонка |
|--------|--|--------------------------------|--------------|------|------|-----------------|--|
| | | | Время (мин.) | %А | %В | | |
| А | 0.05% Муравьиная кислота в 95% вода/5% АСН | 0.05% Муравьиная кислота в АСН | 0 | 90.0 | 10.0 | 0.8 | СН С18 2.1x50мм, 1.7мкм диаметр частиц |
| | | | 1.19 | 0 | 100 | | |
| | | | 1.70 | 0 | 100 | | |

Таблица 2: Аналитический способ ВЭЖХ В

| Способ | Подвижная фаза А | Подвижная фаза В | Градиент | | | Поток (мл/мин.) | Колонка |
|--------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|------|------|-----------------|--|
| | | | Время (мин.) | %А | %В | | |
| А | 0.1% Муравьиная кислота в воде | 0.1% Муравьиная кислота в АСН | 0 | 95.0 | 5.0 | 0.8 | ВЕН 2.5x50мм С18, 1.7 мкм диаметр частиц |
| | | | 1.0 | 5.0 | 95.0 | | |
| | | | 1.3 | 5.0 | 95.0 | | |
| | | | 1.4 | 95.0 | 5.0 | | |
| | | | 1.7 | 95.0 | 5.0 | | |

5

Таблица 3: Аналитический способ ВЭЖХ С

| Способ | Подвижная фаза А | Подвижная фаза В | Градиент | | | Поток (мл/мин.) | Колонка |
|--------|--|--------------------------------|--------------|------|------|-----------------|--|
| | | | Время (мин.) | %А | %В | | |
| А | 0.05% Муравьиная кислота в 95% вода/5% АСН | 0.05% Муравьиная кислота в АСН | 0 | 90.0 | 10.0 | 0.8 | СН С18 2.1x50мм, 1.7мкм диаметр частиц |
| | | | 4.45 | 0 | 100 | | |
| | | | 4.58 | 0 | 100 | | |

10

Соединения согласно изобретению получают способами синтеза, описанными ниже, в которых заместители общих формул имеют значения, приведенные выше. Эти способы предназначены в качестве иллюстрации изобретения без ограничения его объекта и сферы применения соединений, заявленных в этих примерах. В случае, если получение исходных соединений не описано, они являются коммерчески доступными или их можно получить по аналогии с известными соединениями или способами, описанными в настоящем документе. Вещества,

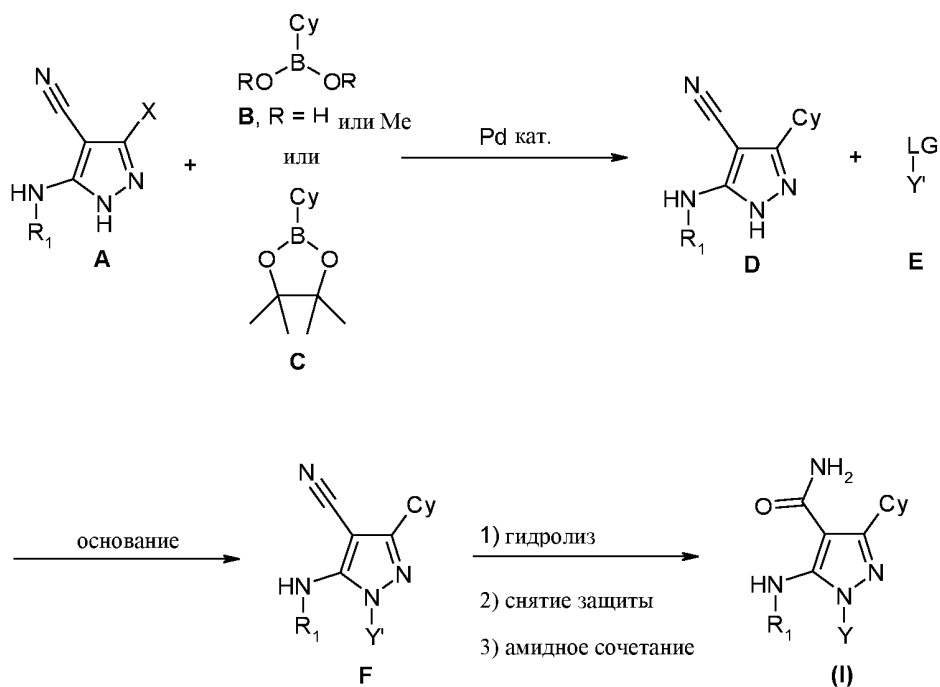
описанные в литературе, получают в соответствии с опубликованными способами синтеза.

Образование амидных связей может быть осуществлено с помощью стандартных условий сочетания, хорошо известных в данной области (например, Bodanszky, M. The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1984, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме), например, введением в реакцию карбоновой кислоты и амина в присутствии реагентов для реакций сочетания, таких как гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметил-урония (HATU). Использование защитных групп (то есть, защита или снятие защиты с функциональной группы) может осуществляться в стандартных условиях, хорошо известных в данной области (например, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е изд. New York, Wiley, 1999, который включен в настоящее описание в качестве ссылки в полном объеме).

Соединения формулы I можно получить, как показано на схеме I или II ниже.

15

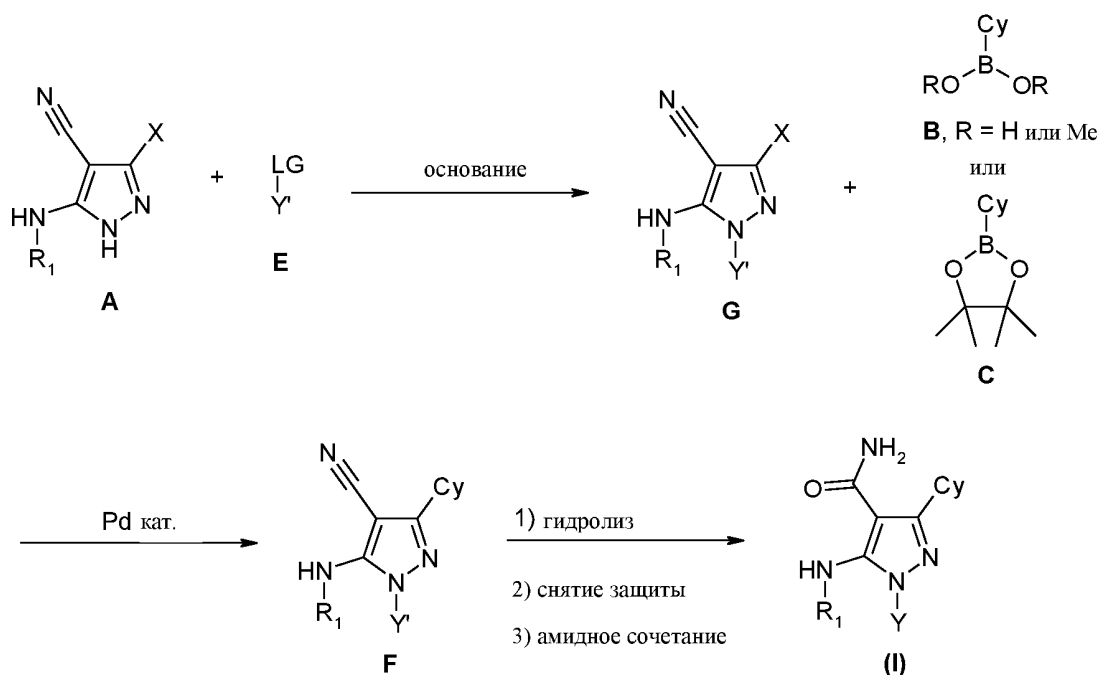
Схема I



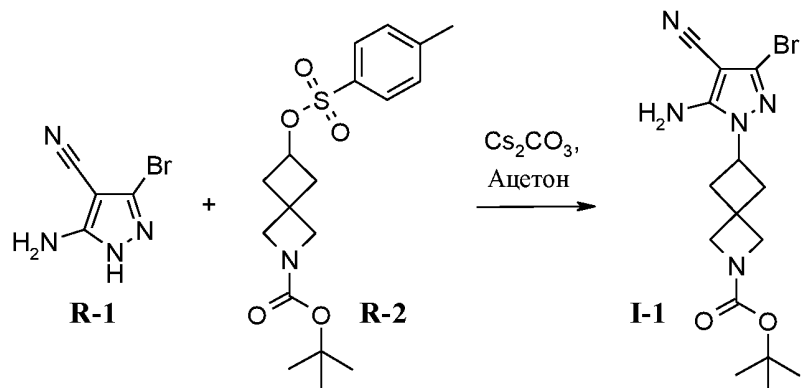
На схеме I пиразол формулы А, в которой X может представлять собой бром, хлор или йод, вводят в реакцию с пригодной бороновой кислотой формулы В (R = H), пригодным сложным бороновым эфиром формулы В (R = метил), или пригодным сложным бороновым эфиром формулы С в катализируемых палладием условиях кросс-сочетания, таких как наличие пригодного основания (например, водный Cs₂CO₃, NaNH), пригодного катализатора [например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)], в пригодном растворителе (например, ДМЭ) и при подходящей температуре с получением соединения формулы D. Гетероцикл D вводят в реакцию с соединением формулы E, где LG представляет собой пригодную уходящую группу (например, O-Ts), в пригодном растворителе (например, ДМА), в присутствии пригодного основания (например, NaNH) и при подходящей температуре с получением соединения формулы F. Нитрил F гидролизуют до соответствующего карбоксиамида в пригодных условиях, например в пригодном растворителе или смеси растворителей (например, смесь воды и этанола), в присутствии пригодного реагента, такого как (гидридо(диметилфосфиновой кислоты-КР)[водород бис(диметилфосфинито-КР)]платина(II) и при подходящей температуре. Последующее удаление защиты и амидное сочетание с использованием условий, хорошо известных в данной области, таких как описанные выше, обеспечивают соединение формулы (I).

Кроме того, соединения формулы I можно получить в соответствии со схемой II.

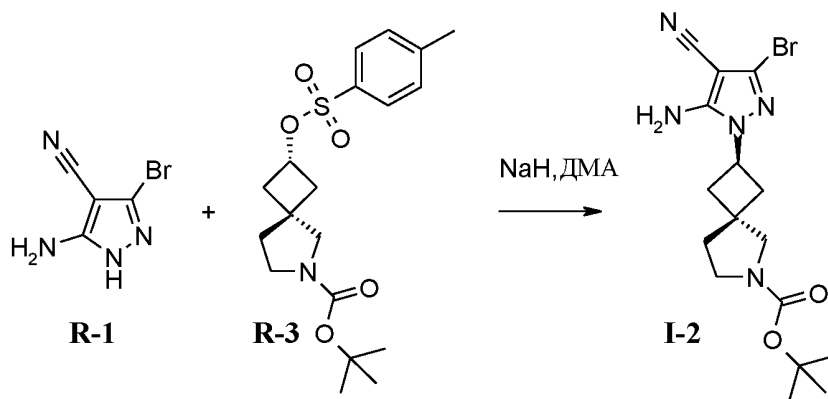
Схема II



Согласно схеме II, пиразол формулы **A**, в которой X может представлять собой бром, хлор или йод, можно вводить в реакцию с соединением формулы **E**, где LG представляет собой уходящую группу (например, O-Ts), в пригодном растворителе (например, ацетоне), в присутствии пригодного основания, такого как (например, Cs₂CO₃, NaH) и при подходящей температуре с получением гетероцикла формулы **G**. Аминопипразол **G** можно вводить в реакцию с пригодной бороновой кислотой формулы **B** (R = H), пригодным сложным бороновым эфиром формулы **B** (R = метил) или пригодным сложным бороновым эфиром формулы **C** в катализируемых палладием условиях кросс-сочетания, таких как присутствие пригодного основания (например, водный K₂CO₃), пригодного катализатора [например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)], в пригодном растворителе (например, ДМЭ) и при подходящей температуре для получения соединения формулы **F**. Нитрил **F** может быть превращен в соединение формулы (I) в соответствии со способом, описанным в схеме I.

Примеры синтеза:**Способ А****Синтез промежуточного соединения I-1**

- 5 Cs_2CO_3 добавляли к раствору **R-1** (22.0 г, 118 ммоль) и **R-2** (47.6 г, 129 ммоль) в ацетоне (250 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 2-х дней. Смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (100 мл x 2). Органические слои затем собирали и концентрировали с получением **I-1** (25 г), $m/z = 382.1$ $[\text{M}+\text{H}]$.

10 **Способ В****Синтез промежуточного соединения I-2**

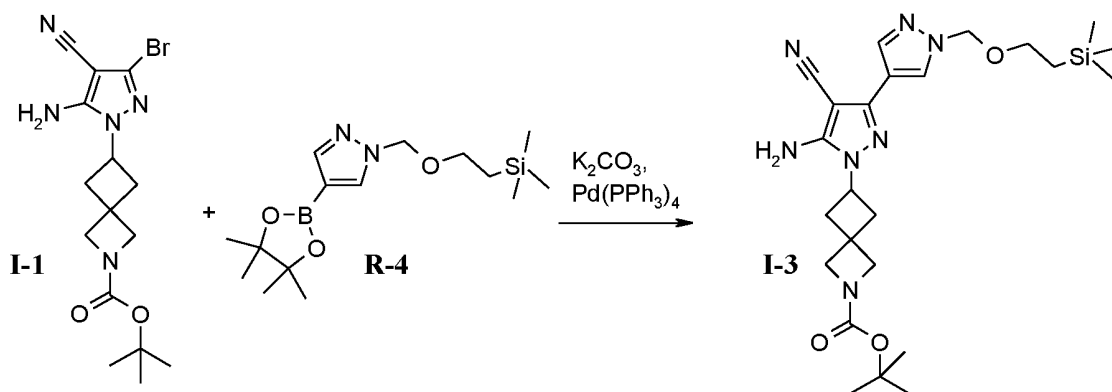
- 15 Гидрид натрия (14.3 г, 372.2 ммоль) добавляли к раствору **R-1** (58 г, 310.2 ммоль) в ДМА (460 мл). Через 30 мин, **R-3** (130.2 г, 341.2 ммоль) добавляли и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли MeOH (250 мл) и водой (35 мл). Затем реакционную смесь интенсивно перемешивали в течение ночи. Гетерогенную смесь фильтровали

в вакууме с получением после сушки 96 г твердого вещества в виде смеси изомеров пиразола 1:1. Твердое вещество объединяли с 240 мл CH_2Cl_2 и интенсивно перемешивали в течение ночи. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме с получением 40 г белого твердого вещества. Твердое вещество объединяли с 58 мл CH_2Cl_2 и интенсивно перемешивали. Через 2 часа гетерогенный раствор подвергали действию ультразвука в течение 5 минут, а затем охлаждали до 5°C и перемешивали в течение 1 часа. Гетерогенную смесь фильтровали в вакууме и твердое вещество промывали холодным CH_2Cl_2 (2x), собирали и сушили с получением **I-2** (27.7 г). Объединенные фильтраты разбавляли 180 мл *i*-PrOH и интенсивно перемешивали в течение 3 часов. Гетерогенный раствор фильтровали и твердое вещество промывали небольшим количеством *i*-PrOH (2x). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка, который объединяли с 32 мл CH_2Cl_2 и подвергали действию ультразвука в течение 5 минут. После дополнительного 1 ч перемешивания раствор охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Гетерогенный раствор фильтровали и твердое вещество собирали и сушили с получением дополнительных количеств **I-2** (5.6 г). Общее количество выделенного **I-2** составляет 33.3 г, m/z 394.0/396.0 [M+H].

Способ С

20

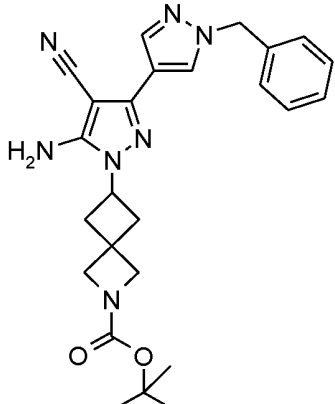
Синтез промежуточного соединения **I-3**



I-1 (1.1 г, 2.9 ммоль), **R-4** (1.71 г, 3.2 ммоль), 2М водного карбоната калия (2.9 мл, 5.8 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (333 мг, 0.3 ммоль) и ДМЭ (6 мл) объединяли и герметизировали в микроволновой трубке и нагревали до

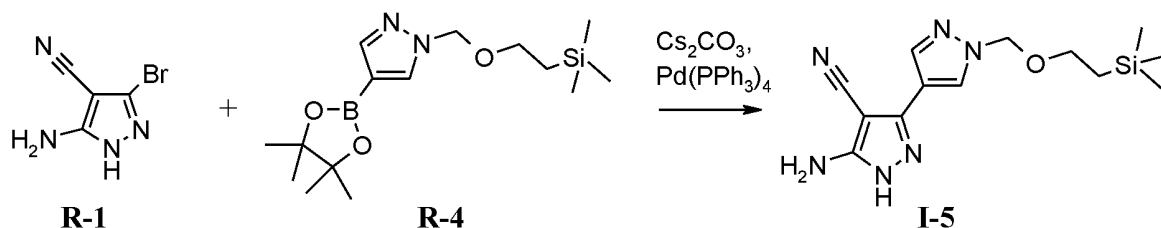
120° С термически в течение ночи. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 200 мл). Объединенные слои EtOAc сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-60% EtOAc/ Гептан) с получением 1.2 г **I-3**, $m/z = 500.5$ [M+H].

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-4 | 460.7 [M+H] |

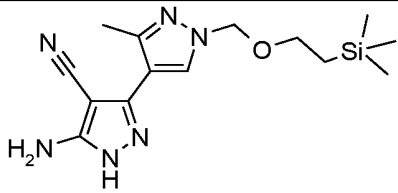
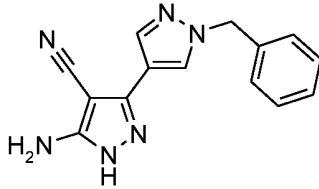
Способ D

Синтез промежуточного соединения I-5



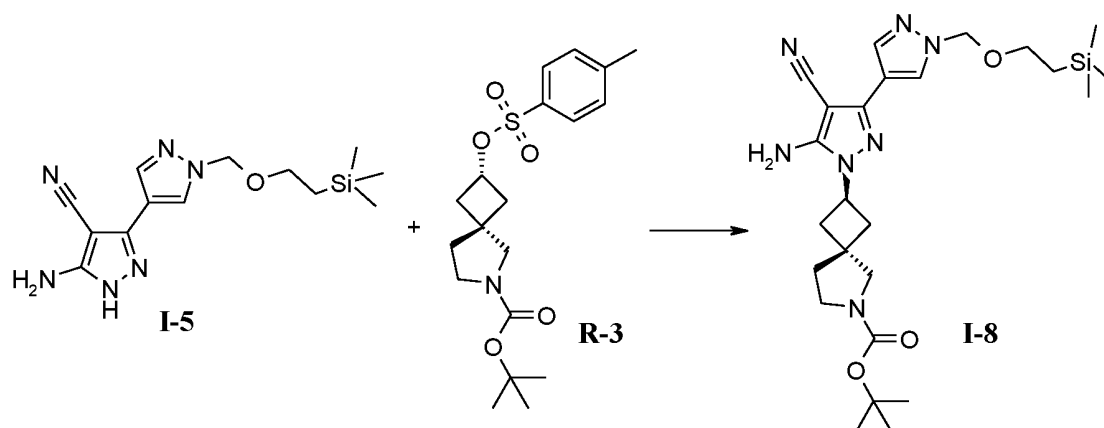
R-1 (2.0 г, 10.7 ммоль), **R-4** (6.4 г, 60%, 11.8 ммоль), 2М водного Cs₂CO₃ (10.7 мл; 21 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (1.2 г; 1.1 ммоль), и ДМЭ (6 мл) объединяли в микроволновой трубке и нагревали до 135° С в микроволновой печи в течение 2 часов. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали, с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией (0-100% EtOAc в гептане) с получением 3.2 г **I-5**, $m/z = 382.1$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-6 | 319.1 [M+H] |
|  | I-7 | 265.2 [M+H] |

Способ Е

Синтез промежуточного соединения I-8

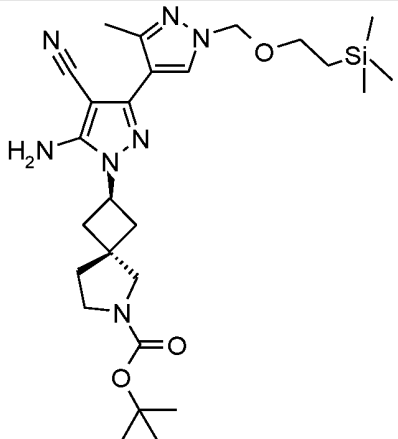


5

Гидрид натрия (250 мг, 6.5 ммоль) добавляли к раствору **I-5** (1.64 г, 5.4 ммоль) в ДМА (10 мл). Через 5 мин, добавляли **R-3** (2.26 г, 5.9 ммоль) и нагревали при 70° С в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 10 мл). Объединенные экстракты EtOAc сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-50% EtOAc в гептане) с обеспечением 1.1 г **I-8**, *m/z* = 514.5 [M+H].

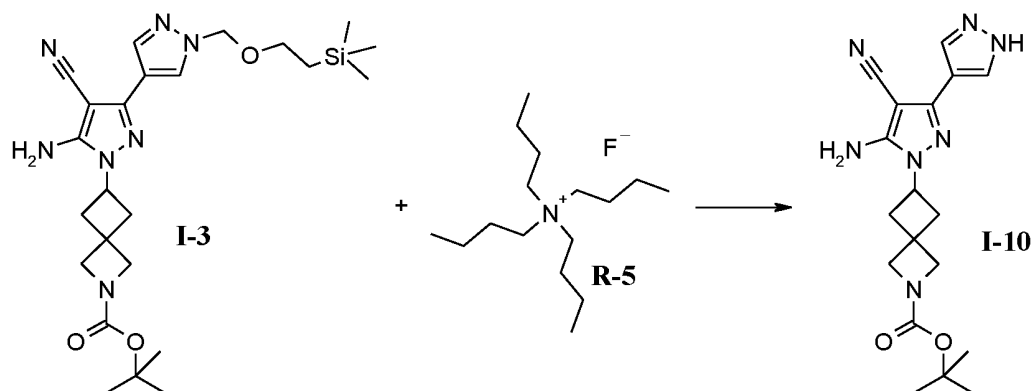
10

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-9 | 528.3 [M+H] |

Способ F

Синтез промежуточного соединения I-10

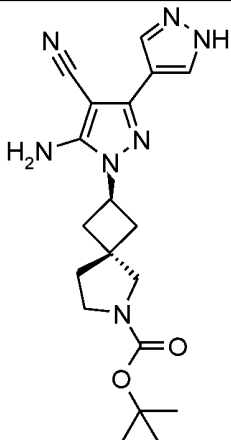
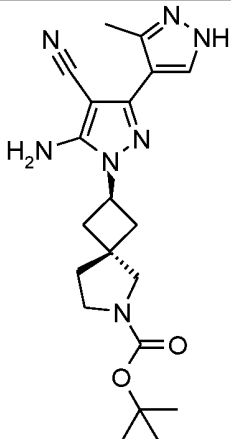


5

10

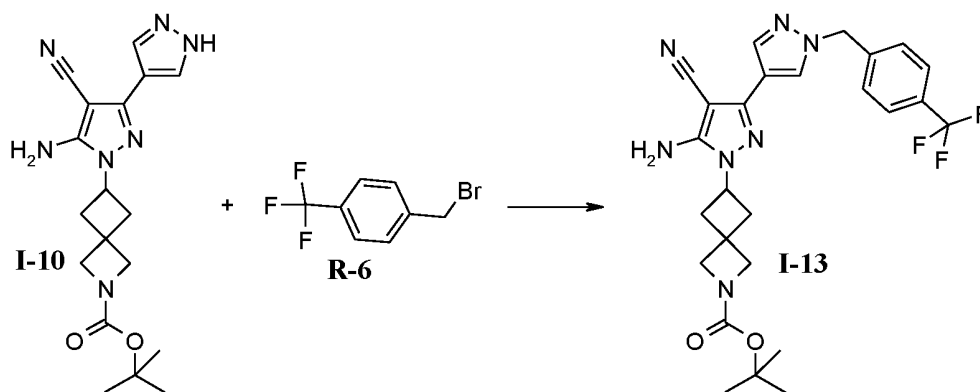
I-3 (845 мг, 1.7 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл). К раствору добавляли 1 М раствор **R-5** в ТГФ (5.1 мл, 5.1 ммоль). Смесь перемешивали при 70° С в течение ночи. Реакционный раствор распределяли между насыщенным раствором NH₄Cl (водн. раствор) и EtOAc. Слои разделяли и органический слой концентрировали в вакууме. Небольшое количество CH₂Cl₂ добавляли к остатку и полученное твердое вещество фильтровали с получением 900 мг **I-10**, *m/z* = 370.3 [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|--|--------------------------|-------------|
|  | I-11 | 384.3 [M+H] |
|  | I-12 | 398.2 [M+H] |

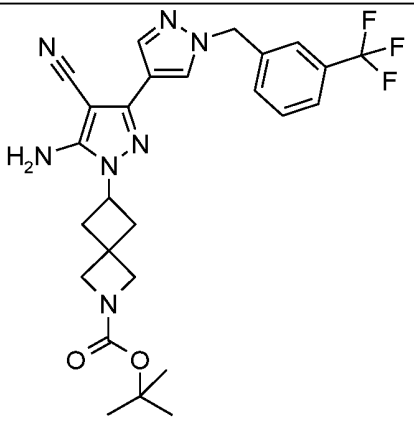
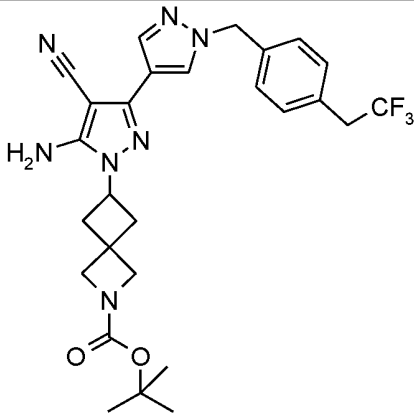
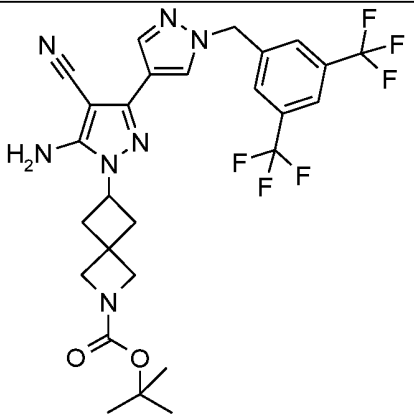
Способ G

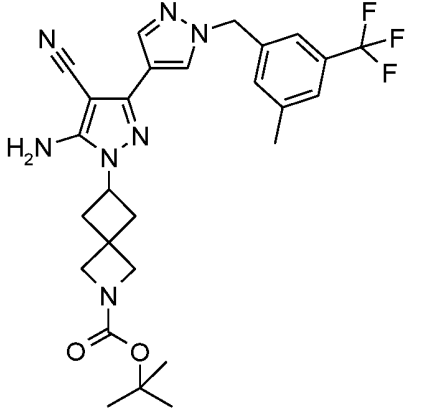
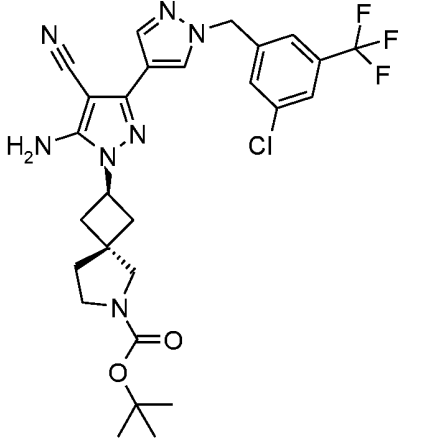
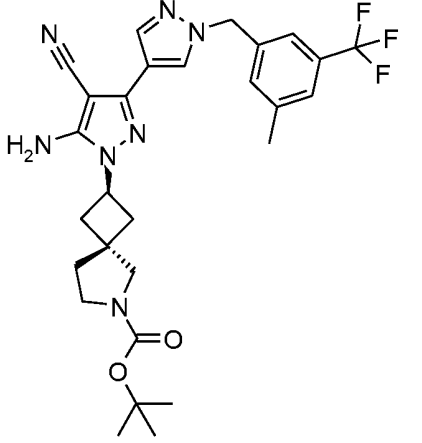
Синтез промежуточного соединения I-13

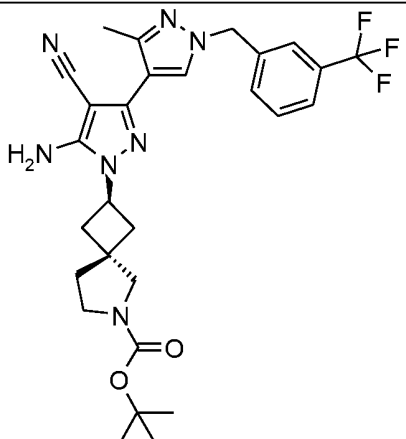


Карбонат калия (270 мг, 1.94 ммоль) добавляли к раствору **I-10** (143 мг, 0.39 ммоль) в ДМА (5 мл). Через 5 мин, добавляли **R-6** (110 мг, 0.47 ммоль) и раствор нагревали до 70°С в течение 18 ч. Неочищенный раствор загружали непосредственно на колонку с диоксидом кремния и очищали (Градиент: 0-60% EtOAc в гептане) с получением 71 мг **I-13**, $m/z = 528.4$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

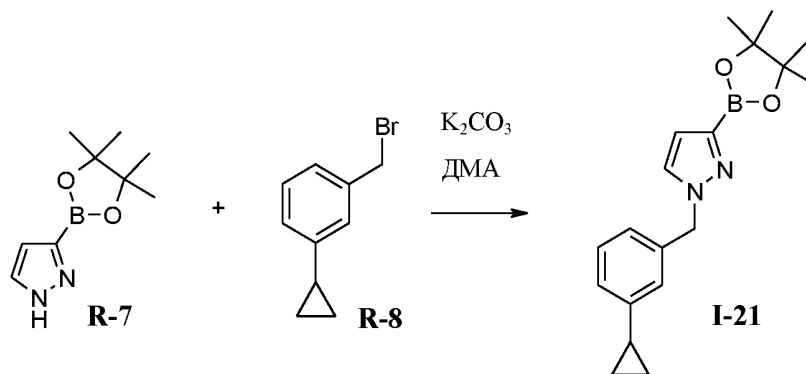
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-14 | 328.4 [M+H] |
|  | I-15 | 542.4 [M+H] |
|  | I-16 | 596.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>Chemical structure of intermediate I-17: A 1,2,4-triazole ring substituted with a cyano group (C≡N), an amino group (H₂N), and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring is further substituted with a 4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group. The triazole ring is attached to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring, which is substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-17 | 542.4 [M+H] |
|  <p>Chemical structure of intermediate I-18: Similar to I-17, but the phenyl ring of the trifluoromethyl group is substituted with a chlorine atom (Cl).</p> | I-18 | 576.3 [M+H] |
|  <p>Chemical structure of intermediate I-19: Similar to I-17, but the phenyl ring of the trifluoromethyl group is substituted with a methyl group (CH₃).</p> | I-19 | 556.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-20 | 556.3 [M+H] |

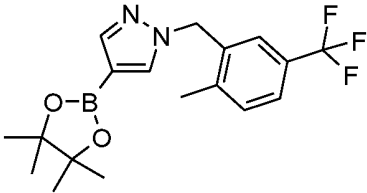
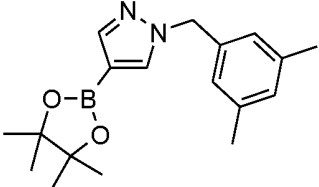
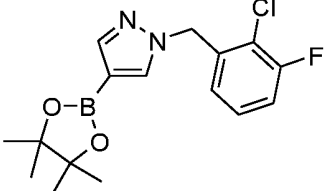
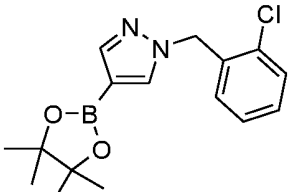
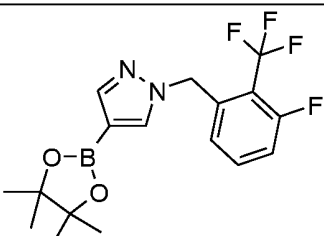
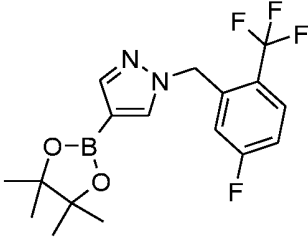
Способ Н

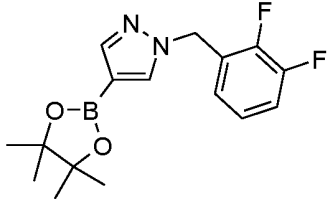
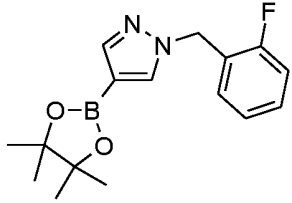
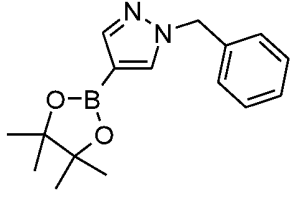
Синтез промежуточного соединения I-21



- 5 К перемешиваемому раствору **R-7** (19.2 г, 99.1 ммоль) в ДМА (54 мл) добавляли карбонат калия (27.4 г, 198.1 ммоль). Затем медленно добавляли **R-8** (23.0 г, 109 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали EtOAc. EtOAc концентрировали в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 10% EtOAc в гексанах) с получением 18 г **I-21**, *m/z* = 324.4 [M+H].
- 10

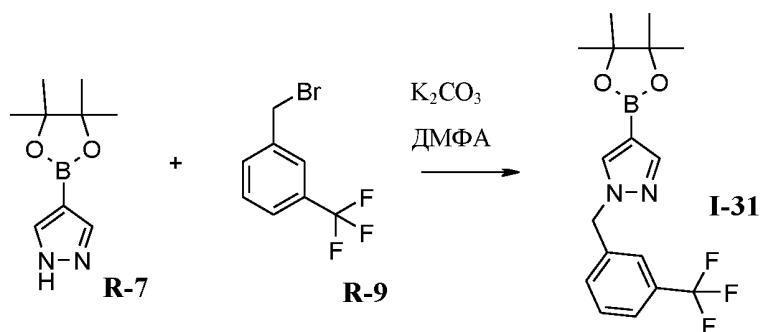
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|---------------------|
|  | I-22 | 367.2 [M+H] |
|  | I-23 | 313.6 [M+H] |
|  | I-24 | 337.1 / 339.2 [M+H] |
|  | I-25 | 319.2 / 321.1 [M+H] |
|  | I-26 | 370.1 / 371.9 [M+H] |
|  | I-27 | 370.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-28 | 321.4 [M+H] |
|  | I-29 | 303.4 [M+H] |
|  | I-30 | 286.0 [M+H] |

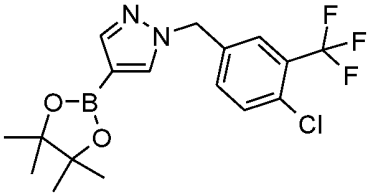
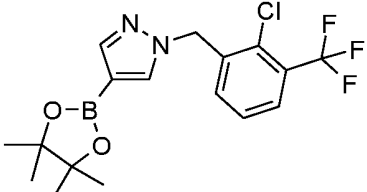
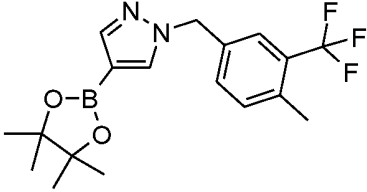
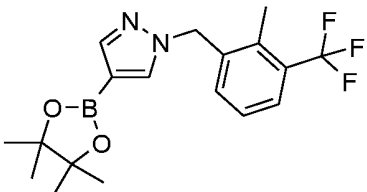
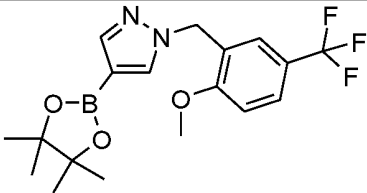
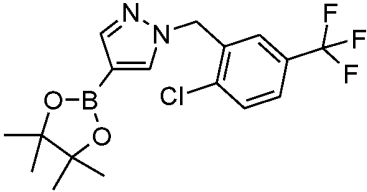
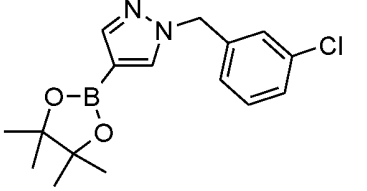
Способ I

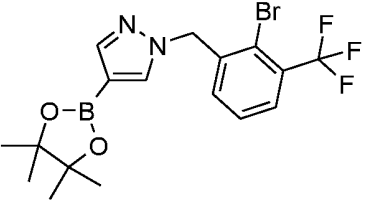
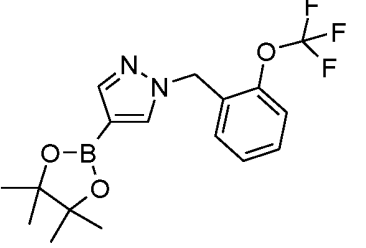
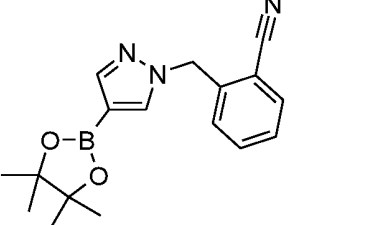
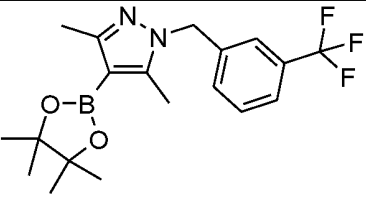
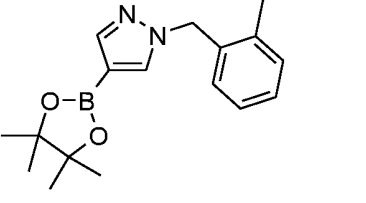
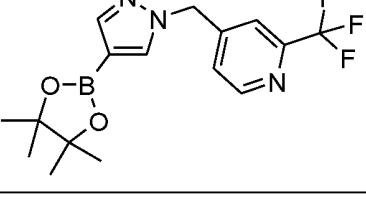
Синтез промежуточного соединения I-31

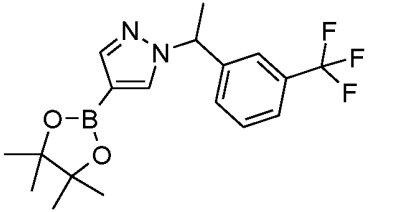
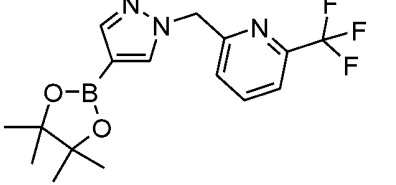
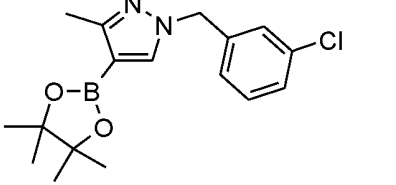
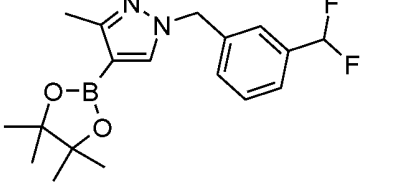
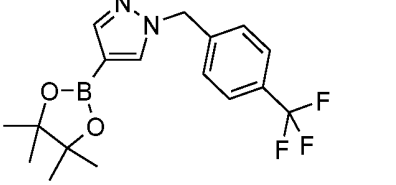
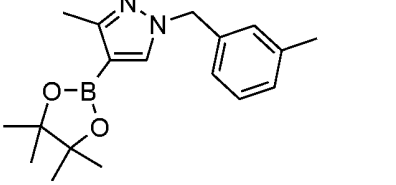
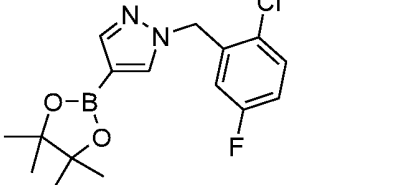


- 5 В 1 л колбу помещали **R-7** (25 г, 128.8 ммоль) и карбонат калия (35.6 г, 257.7 ммоль) в 100 мл ДМФА. К этой смеси добавляли **R-9** (33.9 г, 141.7 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, с обеспечением 45.4 г **I-31**,
- 10 $m/z = 353.4$ [M+H]. Промежуточное соединение **I-31** использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

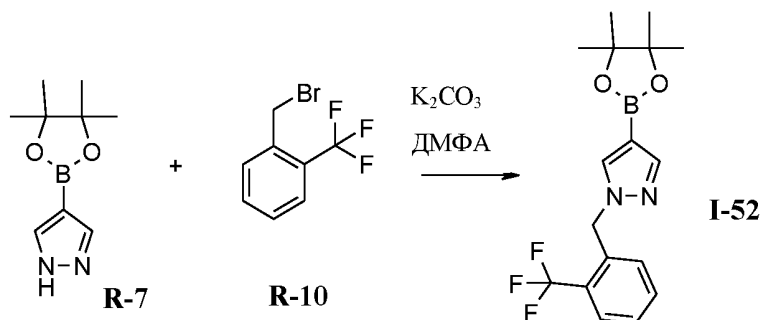
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-32 | 367.1 [M+H] |
|  | I-33 | |
|  | I-34 | |
|  | I-35 | 367.2 [M+H] |
|  | I-36 | 383.1 [M+H] |
|  | I-37 | 387.1 [M+H] |
|  | I-38 | 319.2 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-39 | 431.1 [M+H] |
|  | I-40 | 369.2 [M+H] |
|  | I-41 | 310.1 [M+H] |
|  | I-42 | 377.7 [M+H] |
|  | I-43 | 300.5 [M+H] |
|  | I-44 | 353.9 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|---------------------|
|  | I-45 | 367.3 [M+H] |
|  | I-46 | 354.3 [M+H] |
|  | I-47 | 330.0 [M+H] |
|  | I-48 | 349.4 [M+H] |
|  | I-49 | 353.5 [M+H] |
|  | I-50 | 313.1 [M+H] |
|  | I-51 | 336.1 / 338.1 [M+H] |

Способ J

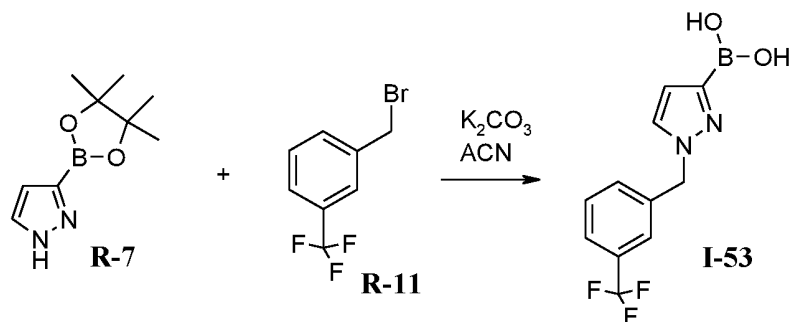
Синтез промежуточного соединения I-52



В 1 л колбу помещали **R-7** (75 г, 386.5 ммоль) и K_2CO_3 (106.7 г, 773 ммоль) в 100 мл ДМФА. К реакционной смеси добавляли **R-10** (101.6 г, 425.2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с обеспечением 136 г **I-52**, $m/z = 353.0$ [M+H]. Промежуточное соединение **I-52** использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

Способ K

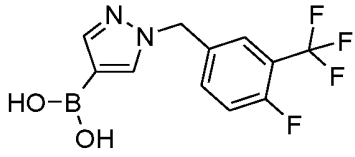
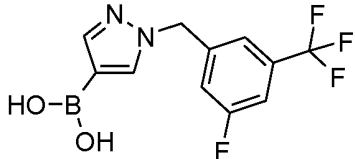
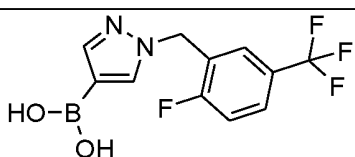
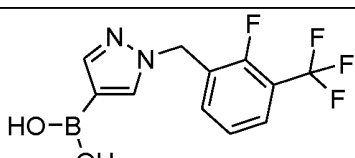
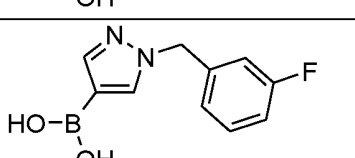
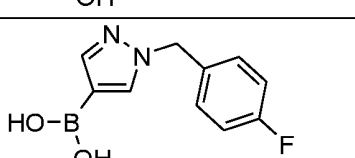
Синтез смеси промежуточных соединений I-53



К смеси **R-7** (5.0 г, 25.8 ммоль), ацетонитрила (29 мл) и карбоната калия (7.1 г, 51.5 ммоль) добавляли **R-11** (3.9 мл, 25.6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 18 часов в атмосфере Ar . Затем реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между $EtOAc$ и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью $EtOAc$ (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением 8.75

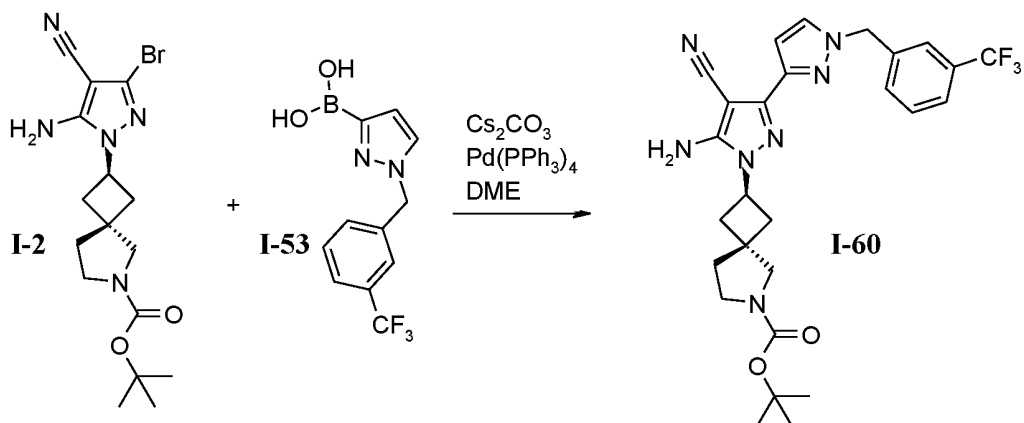
г **I-53**, $m/z = 271.0$ [M+H]. Смесь промежуточного соединения **I-53** использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-----------|
|  | I-54 | 289 [M+H] |
|  | I-55 | 289 [M+H] |
|  | I-56 | 289 [M+H] |
|  | I-57 | 289 [M+H] |
|  | I-58 | 221 [M+H] |
|  | I-59 | 221 [M+H] |

Способ L

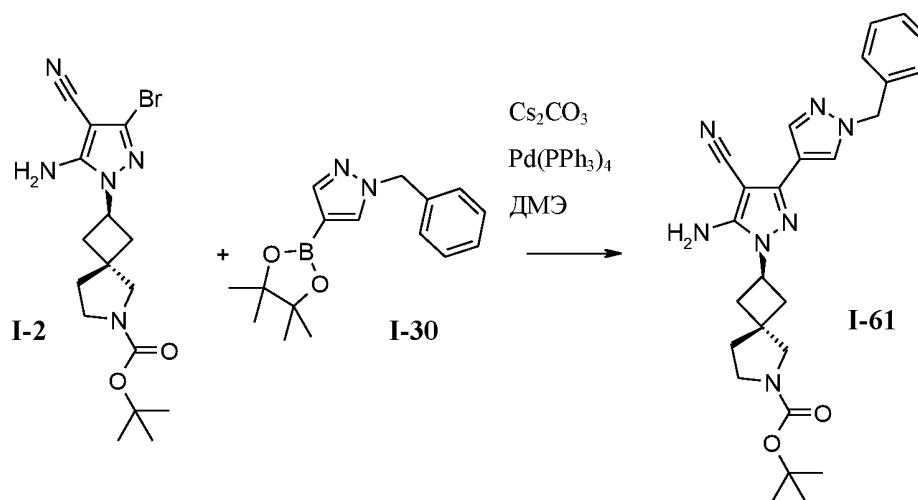
Синтез промежуточного соединения I-60



5 **I-2** (1.1 г, 2.8 ммоль), **I-53** (1.12 г, 4.16 ммоль), карбонат цезия (1.81 г, 5.5 ммоль) объединяли в микроволновой трубке и сосуд продували Ar . Добавляли ДМЭ (6.6 мл) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (320 мг, 0.28 ммоль) и сосуд дегазировали и термически нагревали до 125°C в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и целит промывали EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc 10 (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO_2 , 10-80% EtOAc в гептане), с получением 407 мг **I-60**, $m/z = 542.2$ [$\text{M}+\text{H}$].

Способ М

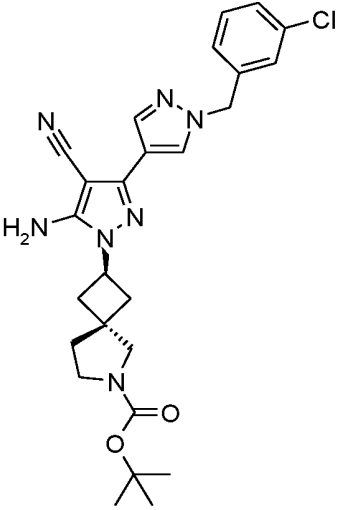
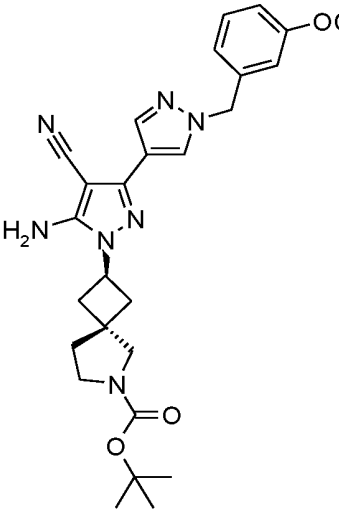
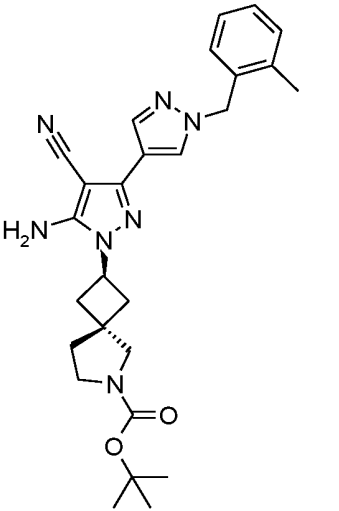
Синтез промежуточного соединения I-61

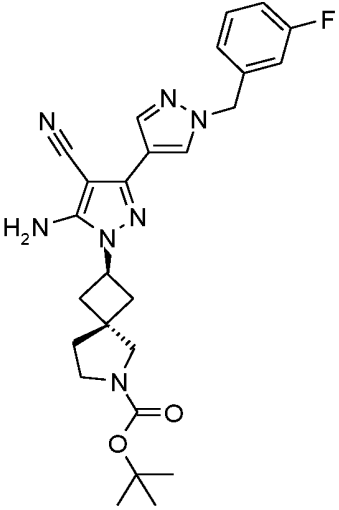
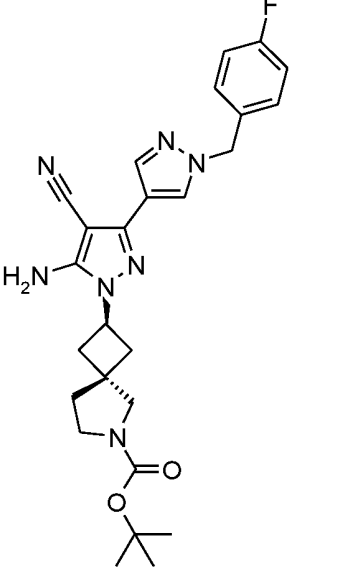


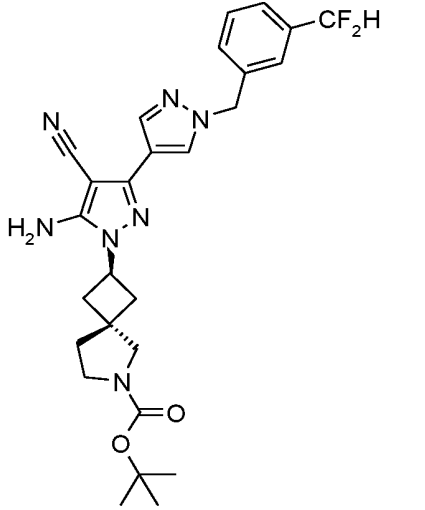
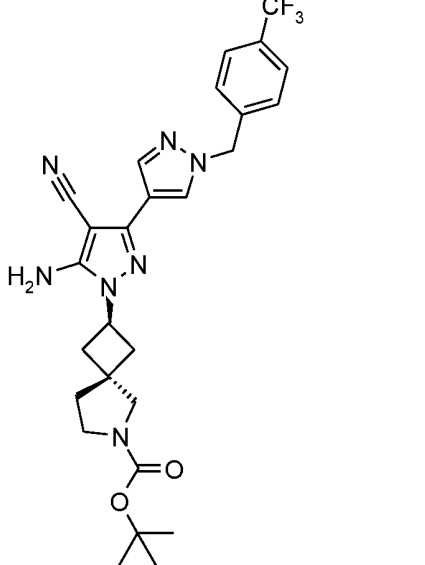
I-2 (1.0 г, 1.31 ммоль), I-30 (790 мг, 2.8 ммоль), карбонат цезия (1.6 г, 5.1 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0.29 г, 0.25 ммоль) и ДМЭ (6 мл) объединяли в микроволновой трубке и нагревали термически до 125° С в течение ночи. Смесь фильтровали, затем разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-100% EtOAc в гептане) с получением 1.1 г I-61, *m/z* = 474.3 [M+H].

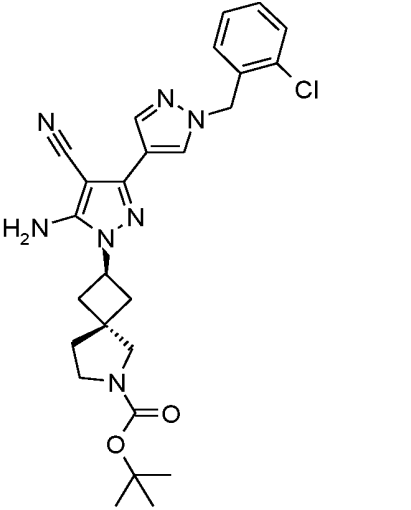
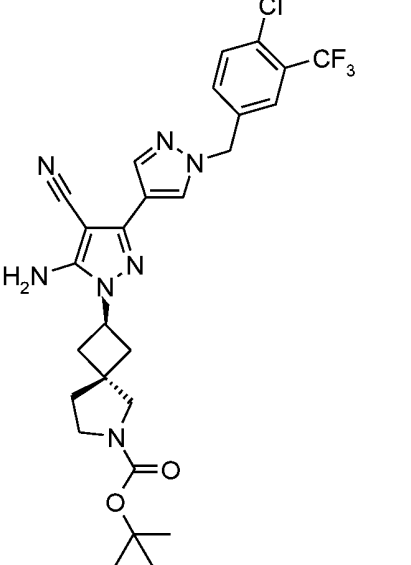
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

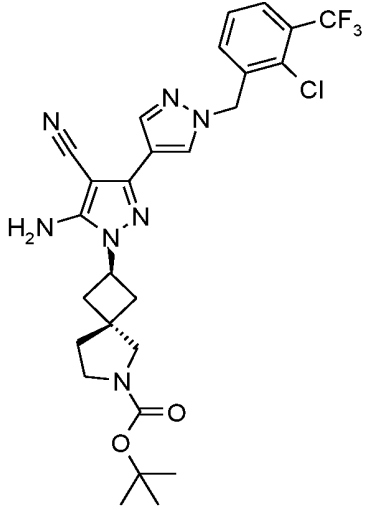
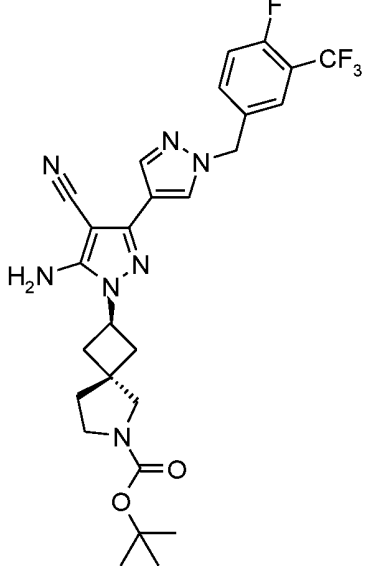
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|-----------|--------------------------|-------------|
| | I-62 | 488.5 [M+H] |

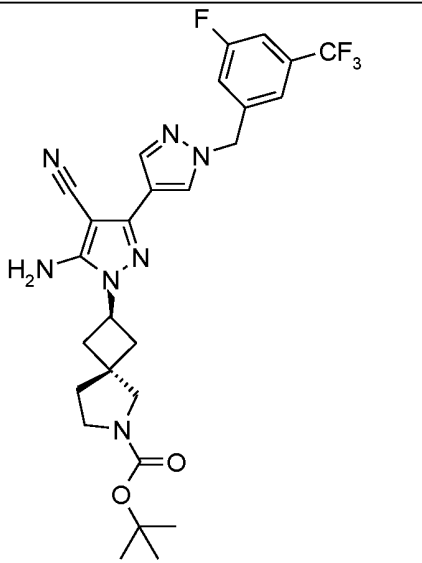
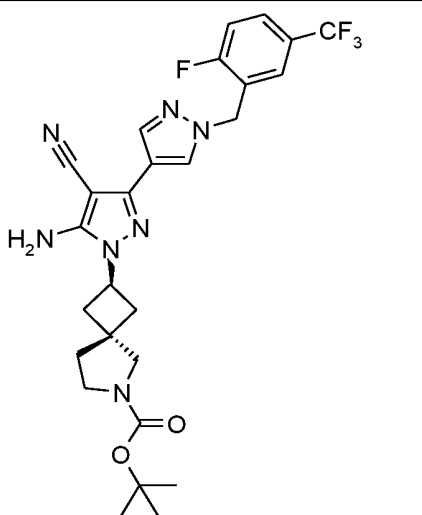
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|------------------------|
|  | I-63 | 508.2 / 510.2 [M+H] |
|  | I-64 | 558.4 [M+H] |
|  | I-65 | 488.4 [M+H] |

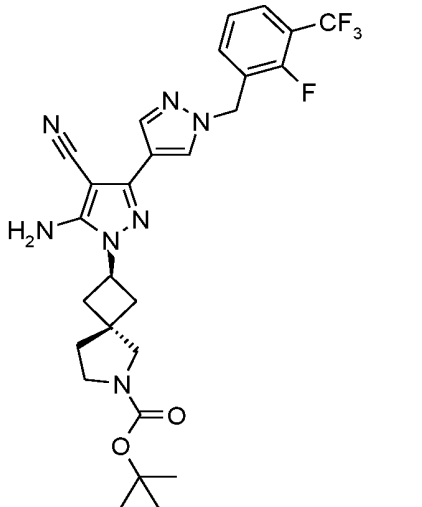
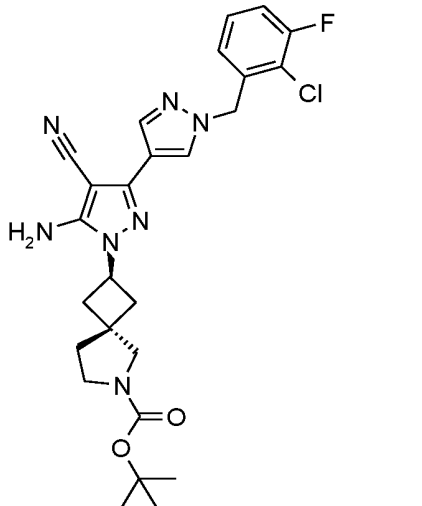
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-66 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 4-fluorophenylmethyl group (-CH₂-C₆H₄-F). The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-66 | 492.0 [M+H] |
|  <p>The structure of I-67 is identical to I-66, featuring a 1,2,4-triazole core with a cyano group, an amino group, and a 4-fluorophenylmethyl group. It is also linked to a bicyclic system of a cyclobutane and a pyrrolidine ring, with a tert-butyl ester group on the pyrrolidine ring.</p> | I-67 | 492.0 [M+H] |

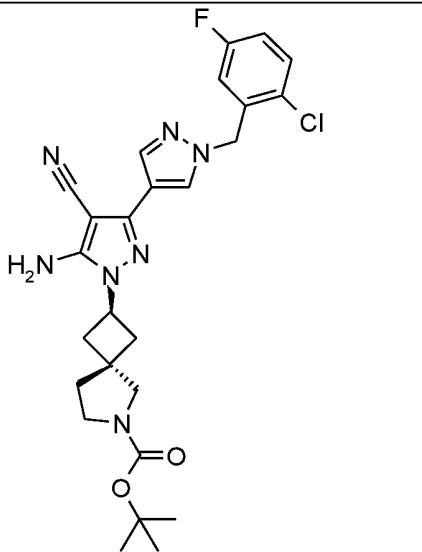
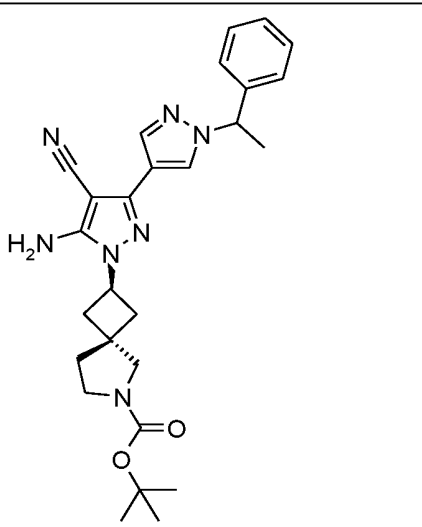
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-68 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a (4-(difluoromethyl)phenyl)methyl group (-CH₂-C₆H₄-CF₂H). The 1-position of the triazole is connected to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-68 | 524.3 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-69 is identical to I-68, except for the substituent on the phenyl ring. Instead of a difluoromethyl group (-CF₂H), it has a trifluoromethyl group (-CF₃).</p> | I-69 | 542.5 [M+H] |

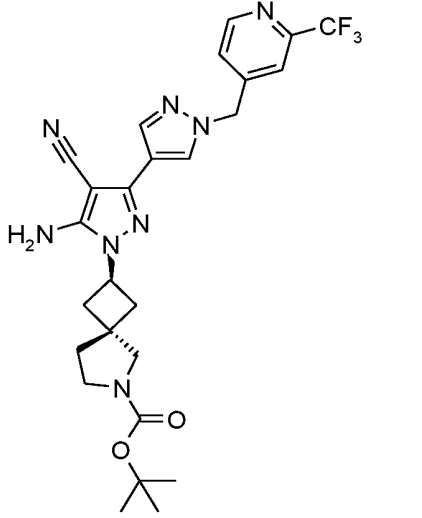
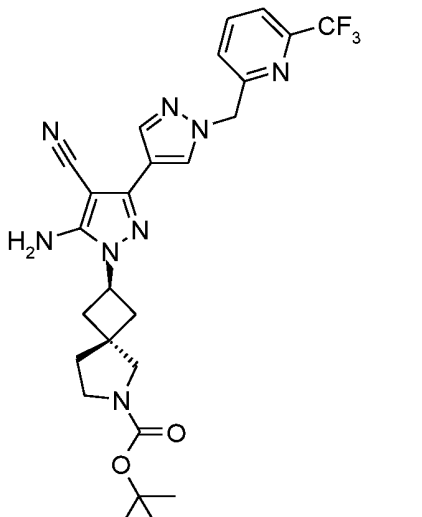
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|------------------------|
|  <p>The structure of intermediate I-70 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 1-(2-chlorophenyl)imidazole-2-ylmethyl group. The 1-position of the triazole is connected to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbamate group (-NHCOOC(CH₃)₃).</p> | I-70 | 508.2 / 510.2 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-71 is similar to I-70, but the phenyl ring of the imidazole substituent is substituted with a chlorine atom at the 2-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position.</p> | I-71 | 576.3 [M+H] |

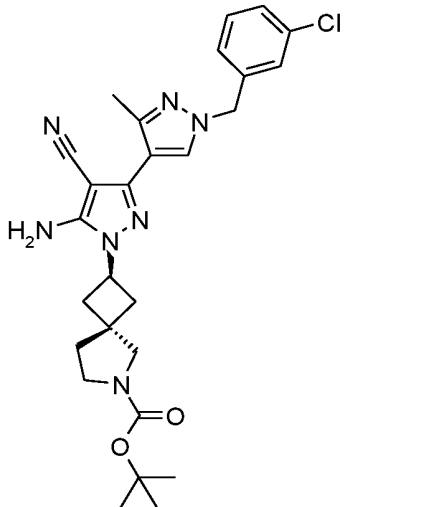
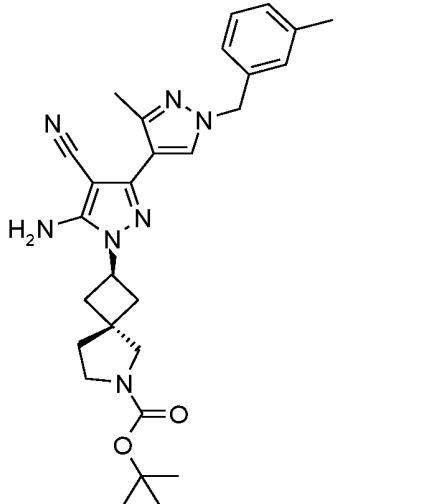
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-72 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 2-chloro-4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group. The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group, specifically a tert-butyl carbamate (-NHCOO-C(CH₃)₃).</p> | I-72 | 576.3 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-73 is very similar to I-72, but the phenyl ring in the imidazole substituent is replaced by a 2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl ring. The rest of the molecule, including the 1,2,4-triazole core, the cyano and amino groups, and the bicyclic carbamate moiety, remains identical to I-72.</p> | I-73 | 560.0 [M+H] |

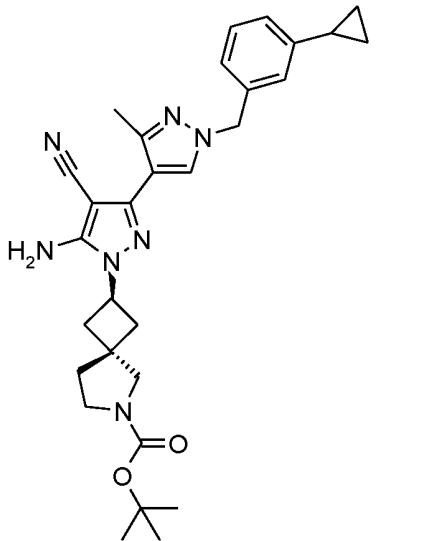
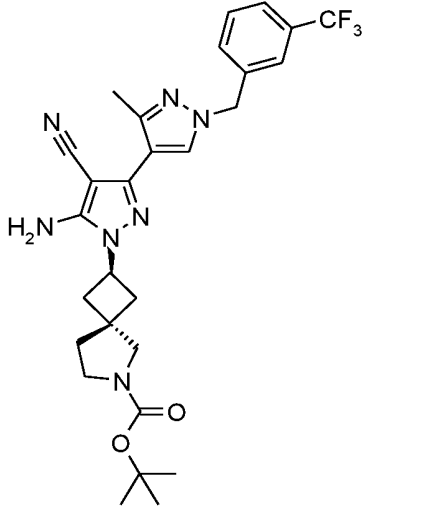
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-74 features a central 1H-imidazole ring. At the 2-position of the imidazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 4-position, there is a 1H-imidazole ring connected via its 2-position to a methylene group (-CH₂-), which is further connected to a 4-(trifluoromethyl)phenyl ring. At the 5-position of the central imidazole, there is a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-74 | 560.0 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-75 is identical to I-74, but the phenyl ring is substituted with a fluorine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group (-CF₃) at the 4-position.</p> | I-75 | 560.0 [M+H] |

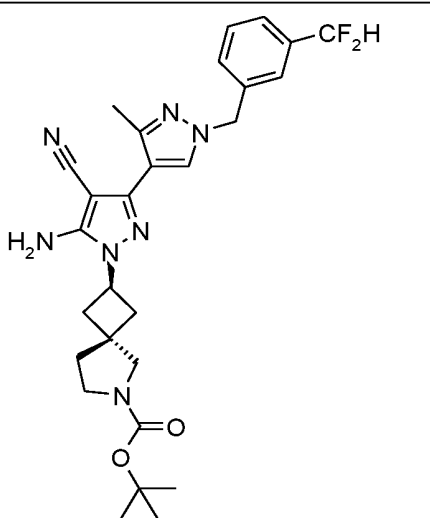
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------------|
|  <p>The structure of intermediate I-76 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 2-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group. The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group, specifically a tert-butyl carbamate (-NHCOO-C(CH₃)₃).</p> | I-76 | 560.0 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-77 is similar to I-76, but the phenyl ring in the imidazole substituent is substituted with a fluorine atom at the 2-position and a chlorine atom at the 3-position. The rest of the molecule, including the triazole core, cyano and amino groups, and the bicyclic carbamate moiety, remains identical to I-76.</p> | I-77 | 526.2/528.2 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|----------------------|
|  <p>The structure of intermediate I-78 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 4-chloro-3-fluorophenylmethyl group (-CH₂-C₆H₃(F)(Cl)). At the 1-position, the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-78 | 526.3/528.2 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-79 is similar to I-78, but the 4-chloro-3-fluorophenylmethyl group is replaced by an isopropylphenyl group (-CH₂-C₆H₄-CH(CH₃)₂).</p> | I-79 | 556.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-80 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 1H-imidazole ring, which is further substituted at its 2-position with a 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylmethyl group. The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group, specifically a tert-butyl carbamate (-NHCOO-C(CH₃)₃).</p> | I-80 | 543.3 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-81 is identical to I-80, but the 4-(trifluoromethyl)pyridin-2-ylmethyl group is attached to the 4-position of the imidazole ring instead of the 2-position.</p> | I-81 | 543.3 [M+H] |

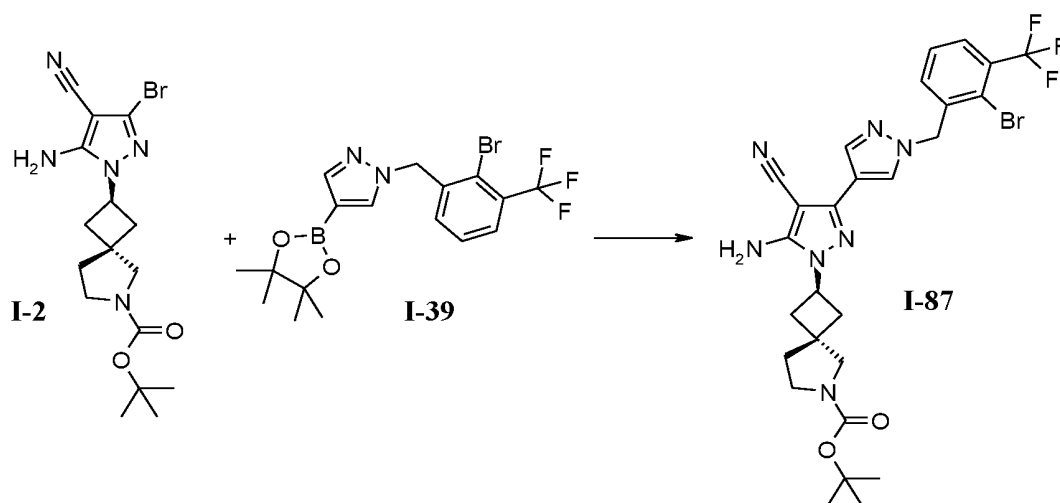
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|----------------------|
|  <p>The structure of intermediate I-82 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a methyl group and a 1-(4-chlorophenyl)ethylamino group (-N(CH₂CH₂Cl)CH₃). The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbamate group (-NHCOOC(CH₃)₃).</p> | I-82 | 520.2/522.2 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-83 is identical to I-82, except for the substituent on the ethylamino group. Instead of a 4-chlorophenyl group, it has a 4-methylphenyl group (-N(CH₂CH₂CH₃)CH₃).</p> | I-83 | 502.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-84 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a methyl group and a 1H-imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a (4-(cyclopropylmethyl)phenyl)methyl group. The 1-position of the triazole ring is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group, specifically a tert-butyl carbamate (-NHCOO-C(CH₃)₃).</p> | I-84 | 528.4 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-85 is identical to I-84, but the phenyl ring in the (4-(cyclopropylmethyl)phenyl)methyl group is substituted with a trifluoromethyl group (-CF₃) at the para position.</p> | I-85 | 556.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-86 | 538.4 [M+H] |

Способ N

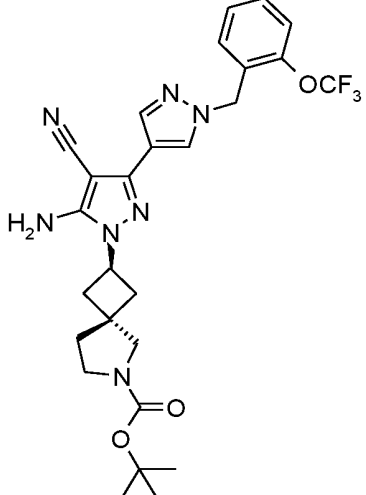
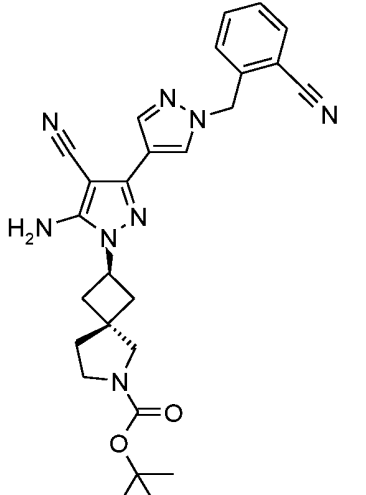
Синтез промежуточного соединения I-87

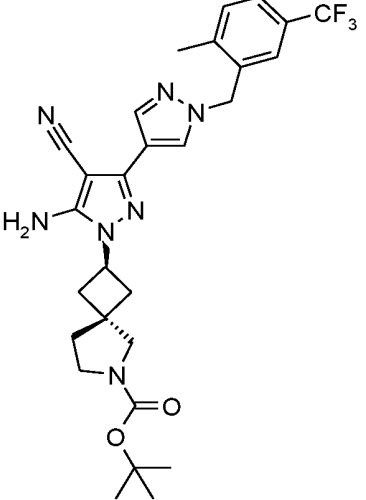
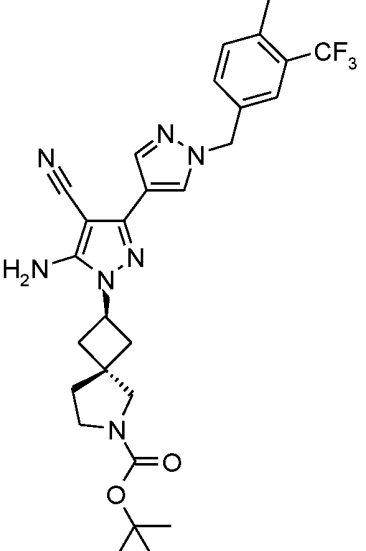


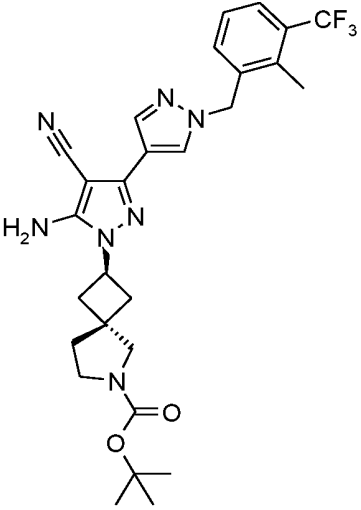
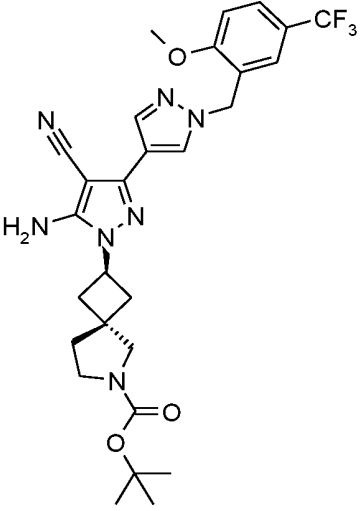
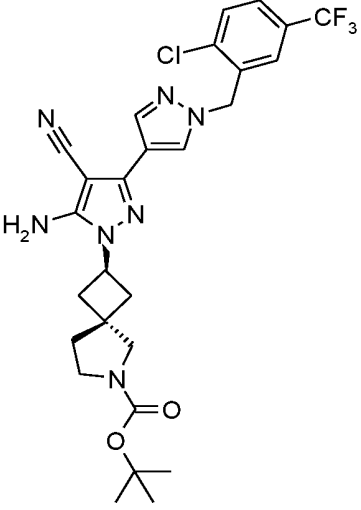
- 5 **I-2** (0.7 г, 1.8 ммоль), **I-39** (1.5 г, 3.5 ммоль), карбонат цезия (1.15 г, 3.5 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0.2 г, 0.21 ммоль), объединяли в микроволновой трубке. Добавляли дегазированный диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционный сосуд герметизировали под Ag и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при 125° С.
- 10 Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. Органические слои сушили, фильтровали и

упаривали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью флеш-хроматографии (SiO_2 , 0-55%EtOAc/гептан) с получением 710 мг **I-87**, $m/z = 622.2$ [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

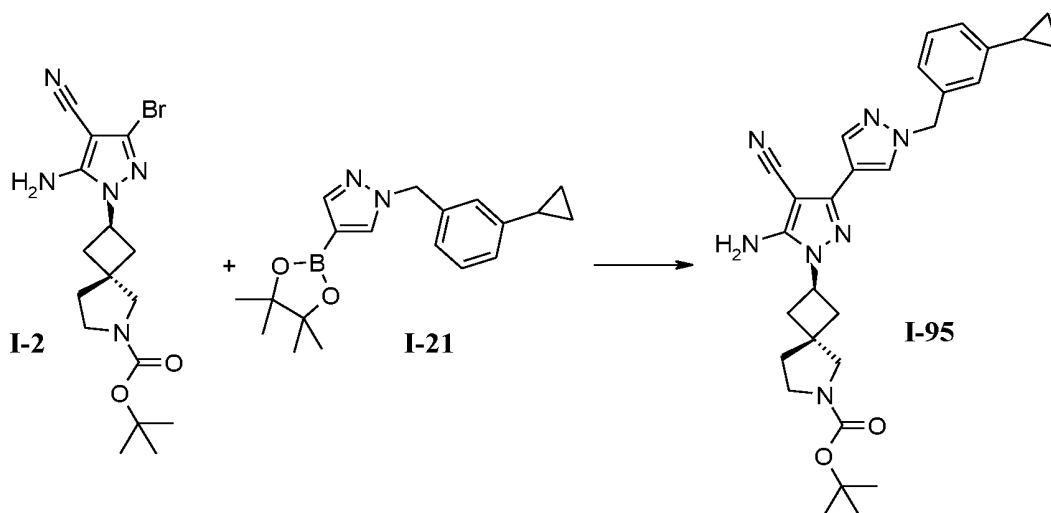
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|--|--------------------------|-------------|
|  | I-88 | 558.4 [M+H] |
|  | I-89 | |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-90 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 3-position, there is a 4-(trifluoromethyl)benzyl group (-CH₂-C₆H₄-CF₃). At the 1-position, the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbamate group (-NH-CO-O-C(CH₃)₃).</p> | I-90 | 556.3 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-91 is identical to I-90, but the trifluoromethyl group (-CF₃) on the benzene ring is positioned at the 3-position instead of the 4-position.</p> | I-91 | 556.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-92 | 556.4 [M+H] |
|  | I-93 | 572.4 [M+H] |
|  | I-94 | 576.3 [M+H] |

Способ О

Синтез промежуточного соединения I-95

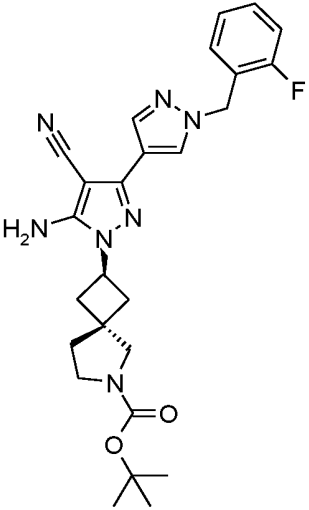
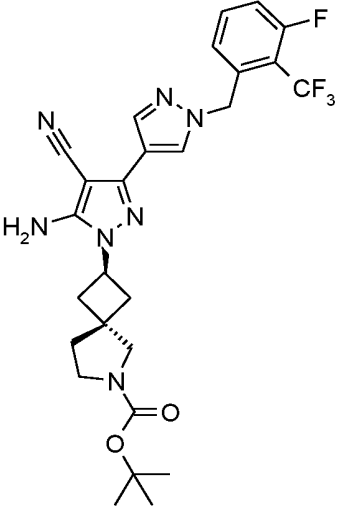


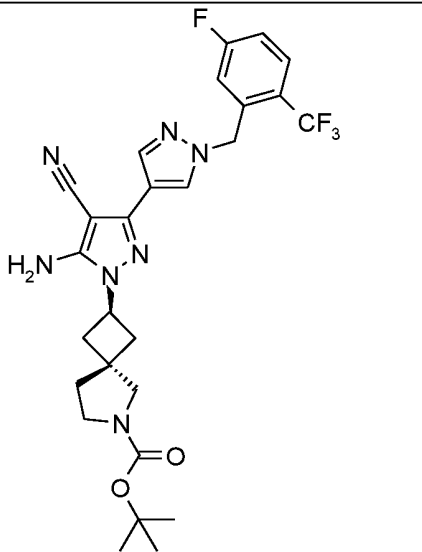
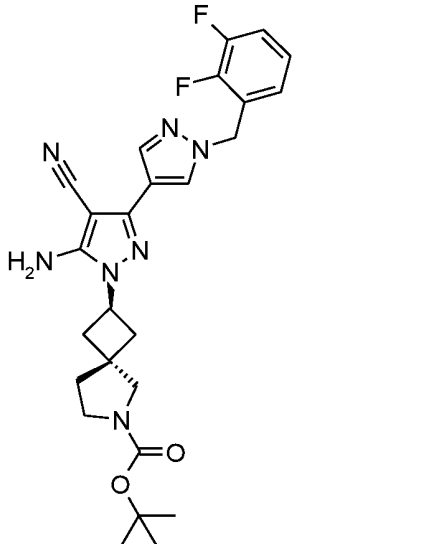
5 **I-2** (310 мг, 0.78 ммоль), **I-21** (380 мг, 1.17 ммоль), трициклогексилфосфин (175 мг, 0.63 ммоль) и фосфат калия (500 мг, 2.3 ммоль) объединяли в 20 мл флаконе для микроволновой печи в 8 мл диоксана и 2 мл воды. Аг барботировал через раствор в течение 10 минут. Затем добавляли

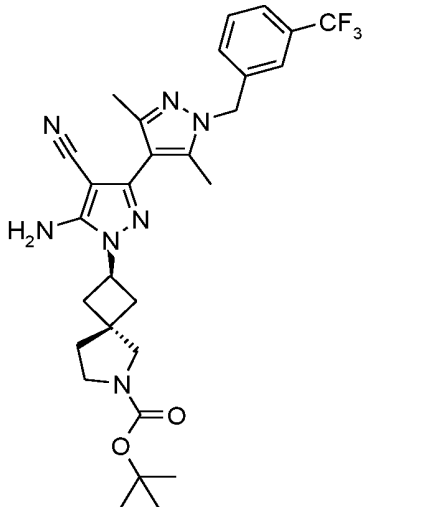
10 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) и Аг барботировали через реакционную смесь в течение еще 5 минут. Реакцию герметизировали и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при 120° С. После охлаждения до кт реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией

15 (SiO₂, 10-90% EtOAc в гептане) с получением 340мг **I-95**, *m/z* = 514.3 [M+H].

Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

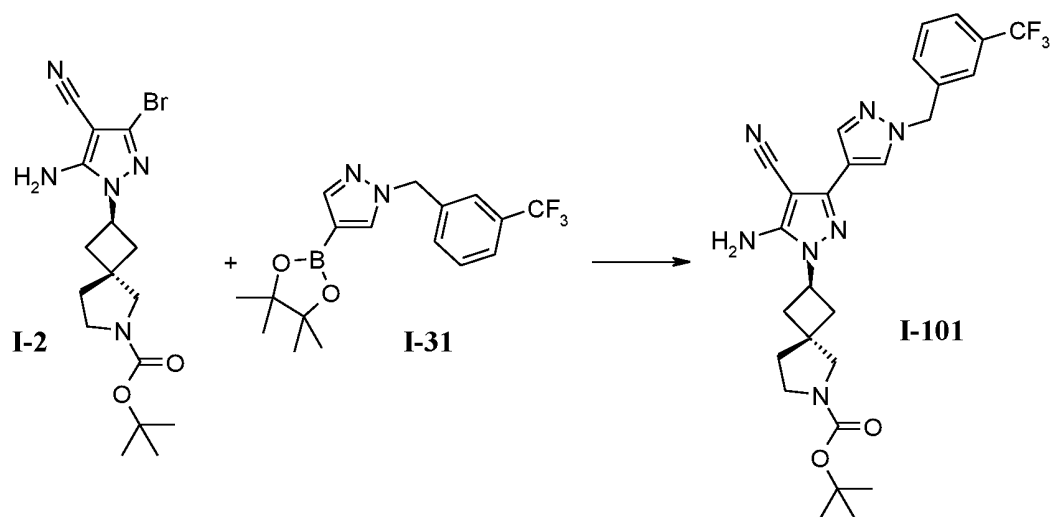
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  | I-96 | 492.3 [M+H] |
|  | I-97 | 560.2 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of intermediate I-98 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a cyano group (-C≡N) and an amino group (-NH₂). At the 4-position, there is a (1R,2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-ylmethyl group. At the 3-position, there is a (1R,2S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-ylmethyl group. The triazole ring is further substituted with a (4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group.</p> | I-98 | 560.0 [M+H] |
|  <p>The structure of intermediate I-99 is similar to I-98, but the (4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group is replaced by a (2,6-difluorophenyl)methyl group.</p> | I-99 | 510.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-100 | 571.7 [M+H] |

Способ Р

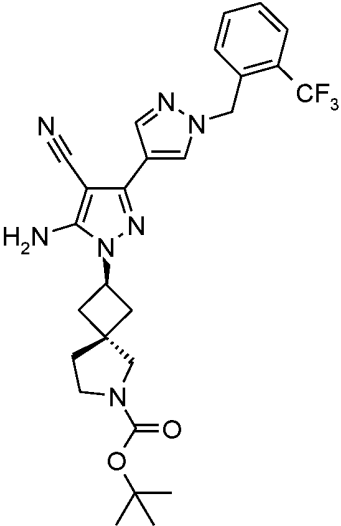
Синтез промежуточного соединения I-101



- 5 В 1 л колбу помещали **I-2** (32.0 г, 80.8 ммоль), **I-31** (56.9 г, 161.5 ммоль), карбонат цезия (52.6 г, 161.5 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ в 225 мл Ag дегазированного ДМА и 75 мл воды. Эту реакционную смесь в атмосфере аргона снабжали конденсатором и затем нагревали до 140° С на предварительно нагретом реакционном блоке. Через
- 10 45 мин реакционную смесь охлаждали до кт, а затем фильтровали. Твердые вещества промывали минимальным количеством EtOAc. Объединенные фильтраты переносили в 2 л делительную воронку, разбавляли приблизительно 750 мл воды и

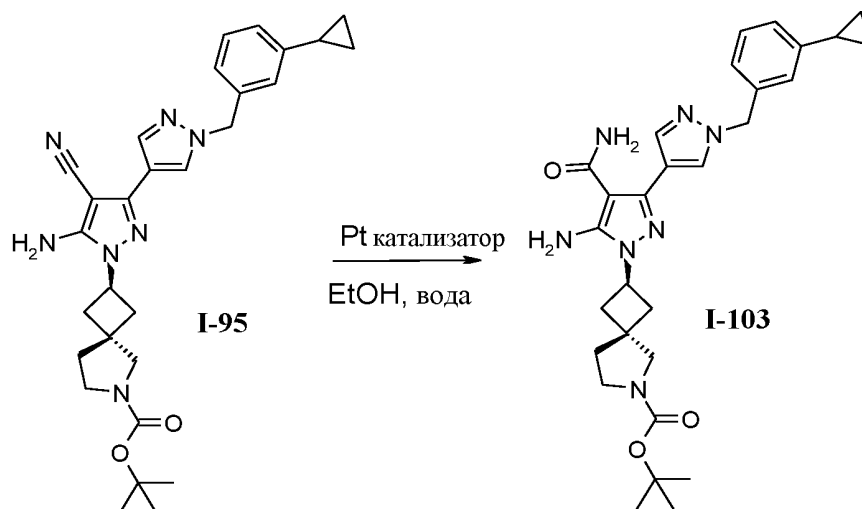
экстрагировали EtOAc (750 мл). EtOAc затем промывали еще 750 мл воды и затем 750 мл солевого раствора. Органические слои затем объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO₂, 0-75%EtOAc/гептан) давала 25 г **I-101**. Нечистые фракции выделяли и повторно очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-75%EtOAc/гептан) с получением 7.5г **I-101**. Всего: 33г **I-101** (75%), $m/z = 560.4$ [M+H].

Следующее промежуточное соединение получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|--|--------------------------|---------------------|
|  | I-102 | 542.3 / 543.3 [M+H] |

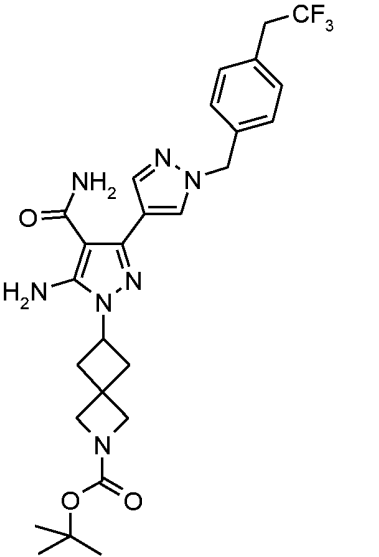
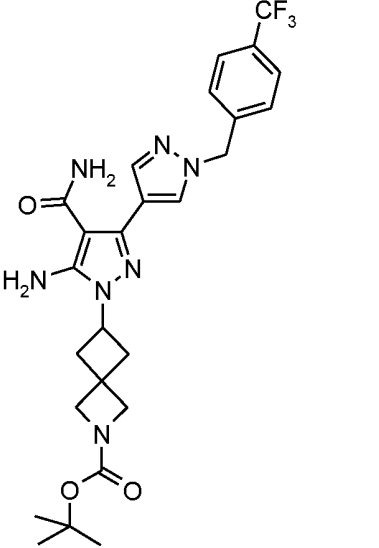
Способ Q

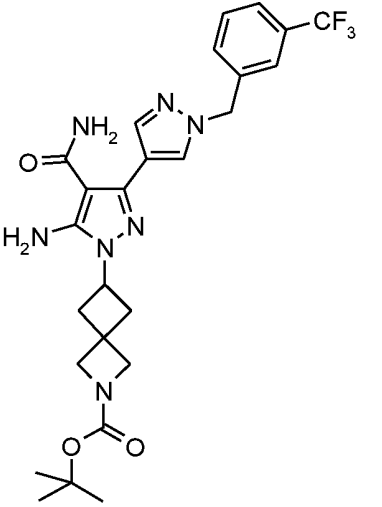
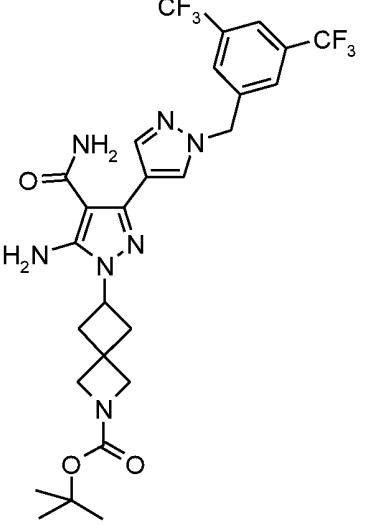
Синтез промежуточного соединения I-103

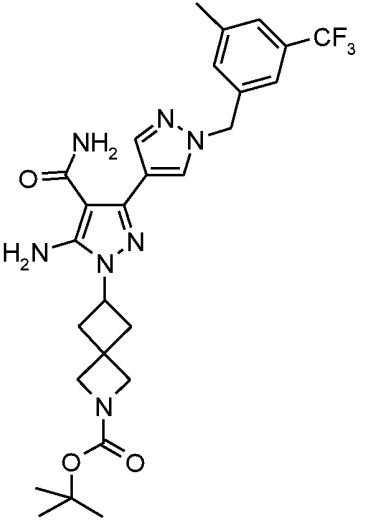
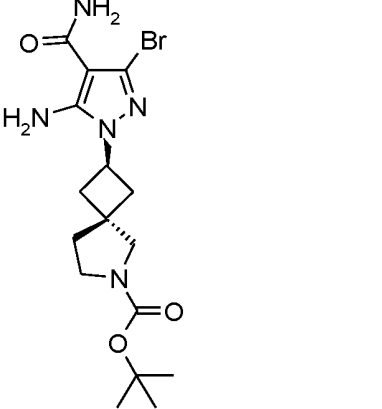
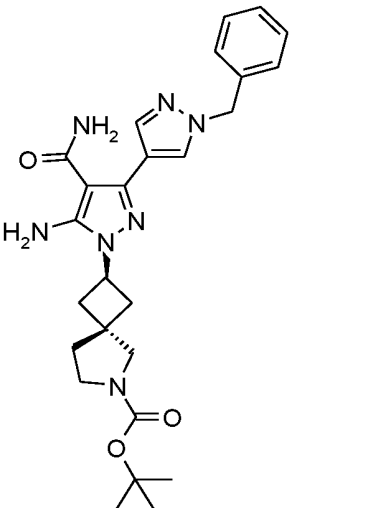


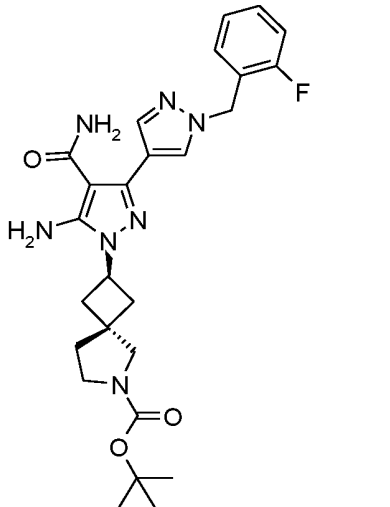
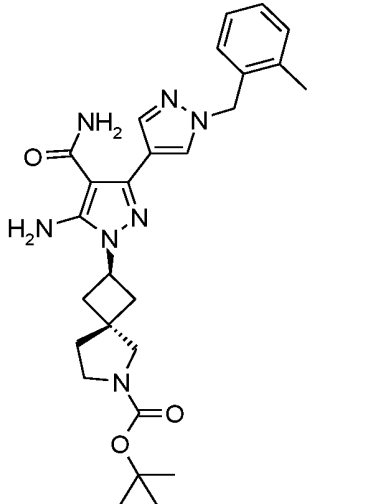
Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито-
 5 КР)]платину(II) (79 мг, 0.19 ммоль) добавляли к **I-95** (1.0 г, 1.9 ммоль) в воде (3.0
 мл) и этаноле (15 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревали до 80° С. Через
 18 часов реакционную смесь охлаждали до кт. Реакционную смесь
 концентрировали в вакууме. Остаток объединяли с EtOAc и фильтровали. Фильтрат
 концентрировали в вакууме с получением 500 мг **I-103**, $m/z = 532.3$ [M+H]. Продукт
 10 использовали на последующих стадиях без дальнейшей очистки.

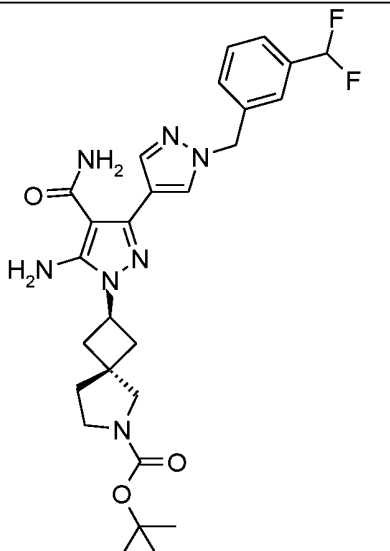
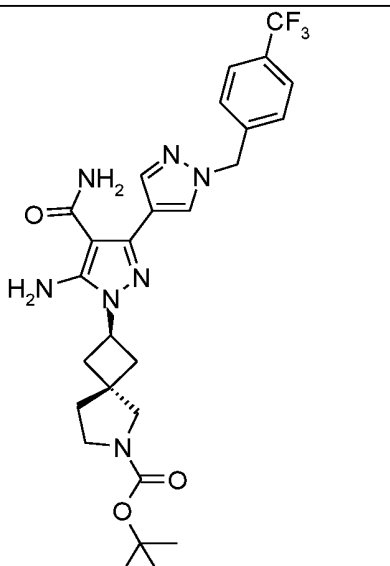
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

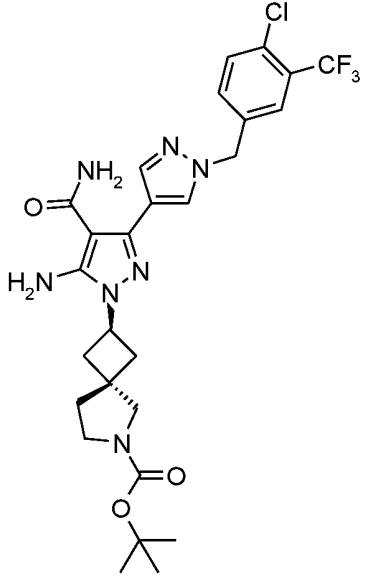
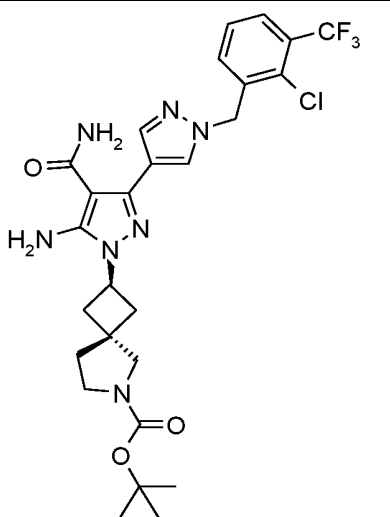
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  | I-104 | 560.4 [M+H] |
|  | I-105 | 546.4 [M+H] |

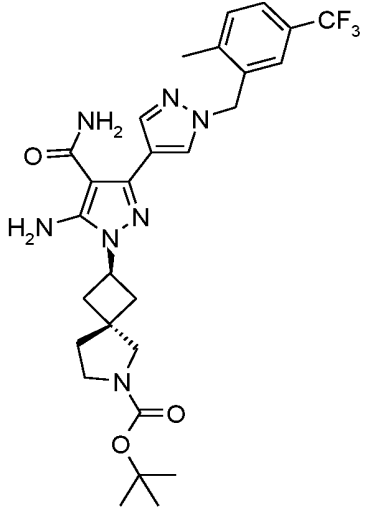
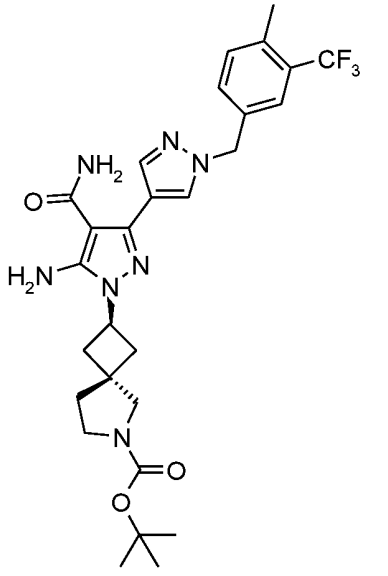
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of compound I-106 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 4-(trifluoromethyl)benzyl group. At the 3-position, there is a primary amide group (-NH₂). At the 4-position, there is a primary amine group (-NH₂). The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of two fused four-membered rings (a spiro[3.3]heptane derivative) with a nitrogen atom at the bridgehead. This nitrogen is further substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-106 | 614.4 [M+H] |
|  <p>The structure of compound I-107 is identical to I-106, except for the benzyl group at the 5-position of the triazole ring, which is a 3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl group.</p> | I-107 | 614.4 [M+H] |

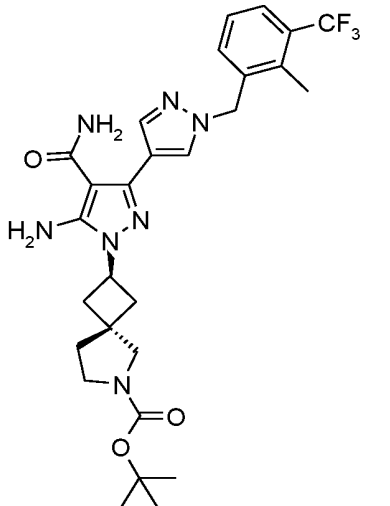
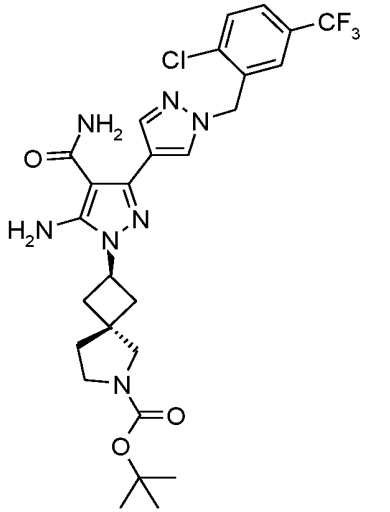
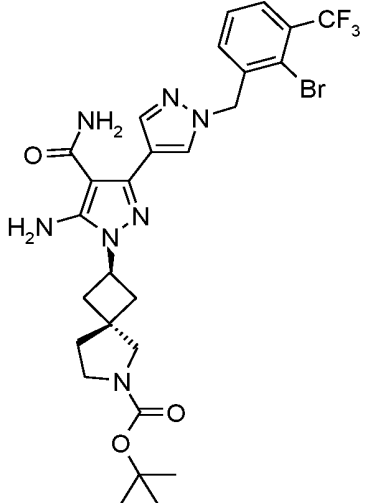
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-108 | 560.4 [M+H] |
|  | I-109 | |
|  | I-110 | 492.3 [M+H] |

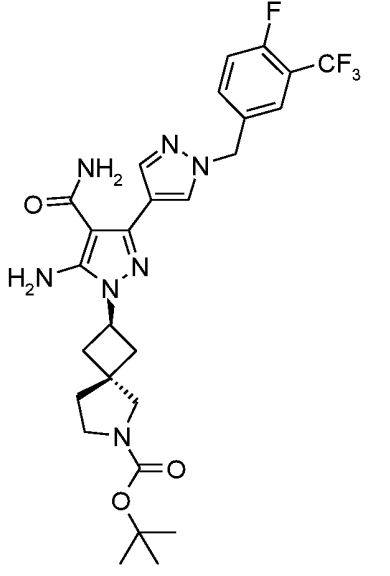
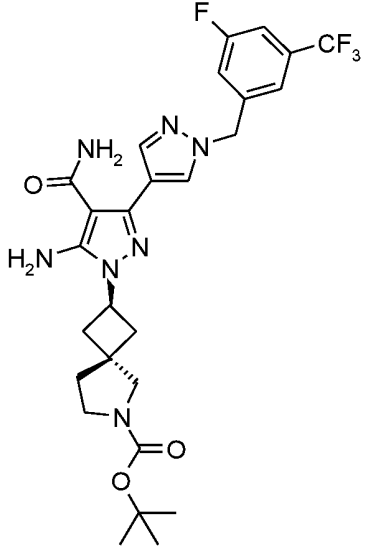
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-111 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-aminobenzamide group. At the 3-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 4-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 1-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 2-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 3-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 4-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 5-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group. At the 6-position, there is a 2-(3-(tert-butyl)oxopropyl)pyrrolidine group.</p> | I-111 | |
|  <p>The structure of I-112 is identical to I-111, but the fluorine atom on the phenyl ring is replaced by a methyl group.</p> | I-112 | 506.4 [M+H] |

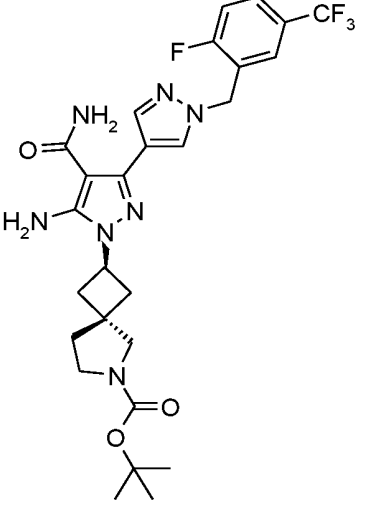
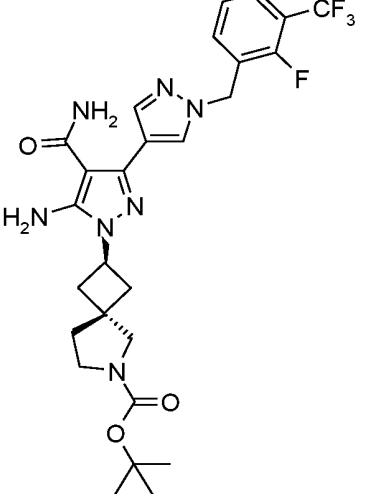
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-113 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a carbonyl group (C=O) and an amino group (NH₂). At the 3-position, there is another amino group (H₂N). The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a tert-butyl carbamate group (-NH-CO-O-C(CH₃)₃). The 4-position of the triazole is linked via a methylene group (-CH₂-) to a para-substituted benzene ring, which has a difluoromethyl group (-CH₂CF₂) at the 4-position.</p> | I-113 | 542.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-114 is identical to I-113, but the difluoromethyl group (-CH₂CF₂) on the benzene ring is replaced by a trifluoromethyl group (-CH₂CF₃).</p> | I-114 | 560.2 [M+H] |

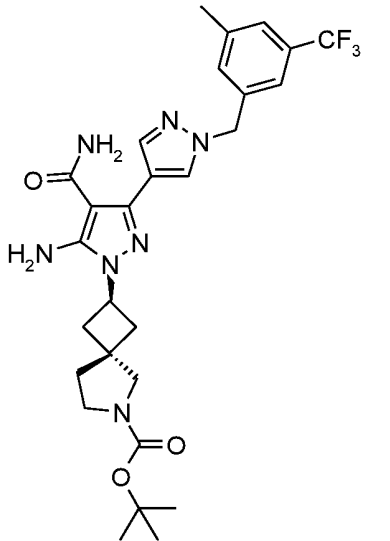
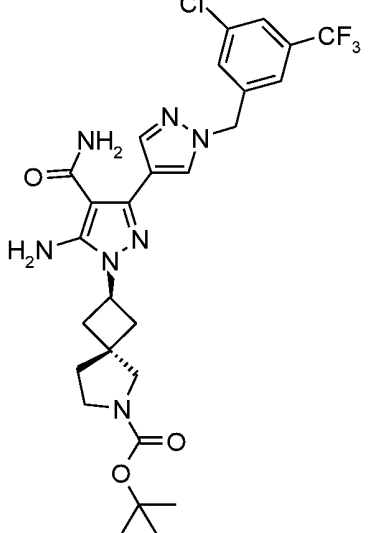
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-115 features a central 1H-imidazole ring. At the 2-position, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. At the 4-position, there is a 2-(4-chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole-5-ylmethyl group. The 1-position of the imidazole ring is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-115 | 594.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-116 is identical to I-115, but the phenyl ring in the side chain is substituted with a trifluoromethyl group at the 3-position and a chlorine atom at the 4-position, representing a positional isomer.</p> | I-116 | 594.3 [M+H] |

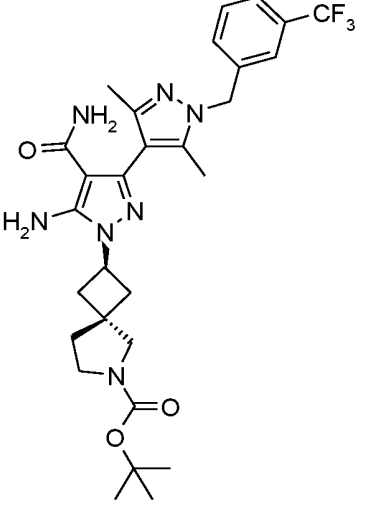
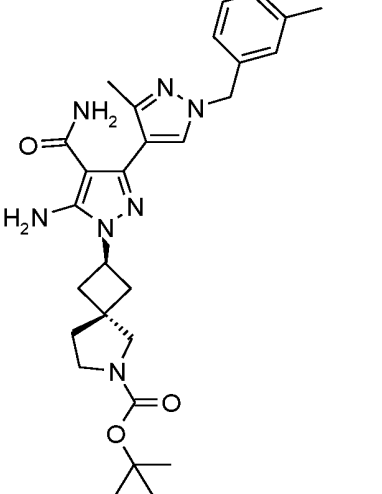
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-117 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group. At the 3-position, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group, specifically a tert-butyl carbamate.</p> | I-117 | 574.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-118 is identical to I-117, but the trifluoromethyl group on the phenyl ring is in the meta position relative to the methylene bridge.</p> | I-118 | 574.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------------|
|  <p>The structure of I-119 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a benzamide group (-NH-C(=O)-NH₂). At the 3-position, there is a 4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group (-CH₂-C₆H₄-CF₃). The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine ring is part of a carbamate group (-N-C(=O)-O-C(CH₃)₃).</p> | I-119 | 574.4 [M+H] |
|  <p>The structure of I-120 is similar to I-119, but the phenyl ring of the 4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group is substituted with a chlorine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group at the 4-position.</p> | I-120 | 594.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-121 is similar to I-119, but the phenyl ring of the 4-(trifluoromethyl)phenylmethyl group is substituted with a bromine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group at the 4-position.</p> | I-121 | 638.3/640.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|------------|
|  <p>The structure of I-122 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. At the 3-position, there is a 1-(4-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl)methyl-1H-imidazole-2-ylmethyl group. The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-122 | 578 [M+H] |
|  <p>The structure of I-123 is identical to I-122, but the fluorine atom on the phenyl ring is positioned at the 2-position instead of the 4-position.</p> | I-123 | 578 [M+H] |

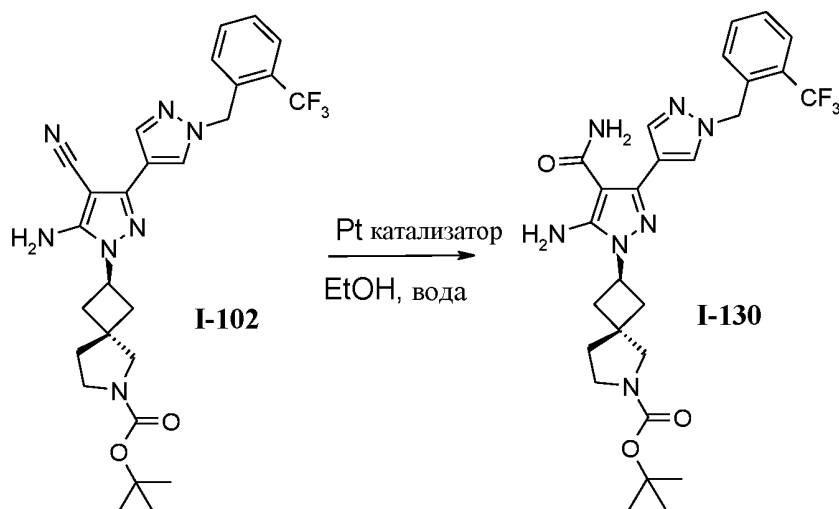
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|------------|
|  <p>The structure of I-124 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazole-5-carbonylamide group. At the 1-position of the triazole, there is a 1-(4-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)cyclopropane group.</p> | I-124 | 578 [M+H] |
|  <p>The structure of I-125 is similar to I-124, but the phenyl ring of the imidazole substituent is substituted with a fluorine atom at the 3-position and a trifluoromethyl group at the 4-position.</p> | I-125 | 578 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------------|
|  <p>The structure of I-126 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position, there is a 2-amino-1,2,4-triazol-5(1H)-one moiety. At the 4-position, there is a 1,2,4-triazole ring substituted with a 4-(trifluoromethyl)benzyl group. The 1-position of the central triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-126 | 574.2 [M+H] |
|  <p>The structure of I-127 is identical to I-126, but the benzyl group on the triazole is substituted with a 4-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl group.</p> | I-127 | 592.2/594.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-128 features a central bicyclic core consisting of a 1,2,4-triazole ring fused to a 1,2,4-diazepine ring. The diazepine ring has a carbonyl group and an amino group. The triazole ring is substituted with a methyl group, an amino group, and a (4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group. This triazole ring is further linked to a cyclobutane ring, which is connected to a piperidine ring. The piperidine ring is substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-128 | 588.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-129 is similar to I-128, but the phenyl ring in the (4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group is replaced by a 4-methylphenyl group.</p> | I-129 | 520.4 [M+H] |

Способ R

Синтез промежуточного соединения I-130

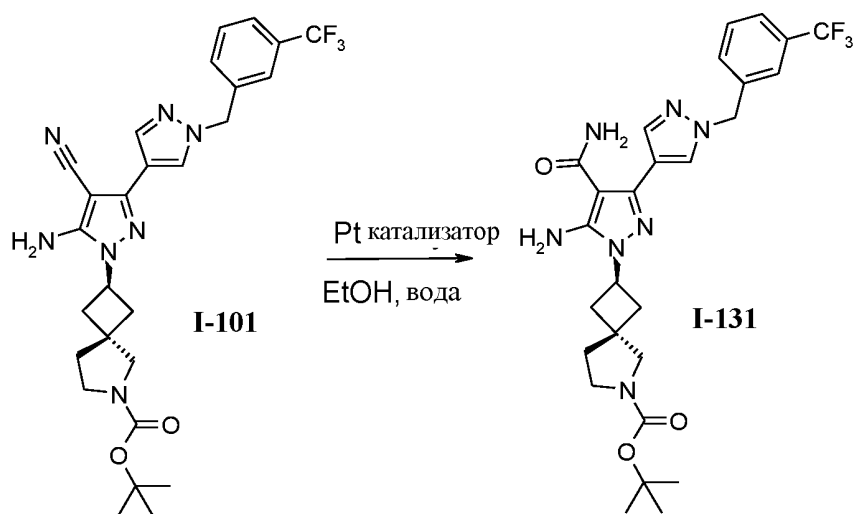


I-102 (61.5 г; 113.6 ммоль) растворяли в этаноле (200 мл) и воде (40 мл).

- 5 Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито-КР)]платину(II) (2.91 г; 6.8 ммоль) добавляли и реакцию смесь оставляли перемешиваться при 80 °С в течение 16 часов. Реакционный раствор разбавляли водой, экстрагировали 5% MeOH/CH₂Cl₂ и органический слой собирали, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-100% EtOAc в Нер, затем 0-20%MeOH в CH₂Cl₂) с
- 10 получением 57.2 г **I-130**, $m/z = 560.3$ [M+H].

Способ S

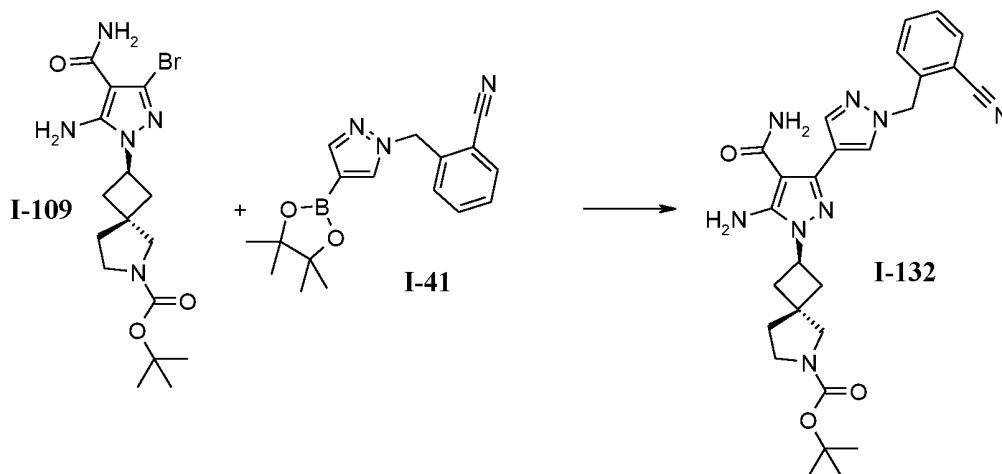
Синтез промежуточного соединения I-131



- Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-
- 5 КР)]платину(II) (2.91 г; 6.8 ммоль) (863 мг 2.0 ммоль) добавляли к раствору **I-101** (11.4 г, 20.2 ммоль) в воде (30 мл) и этаноле (100 мл) в герметизируемом сосуде. Сосуд герметизировали и нагревали до 95° С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 12 г **I-131**, $m/z = 560.4$ [M+H].
- 10 Вещество (**I-131**) использовали без дальнейшей очистки.

Способ Т

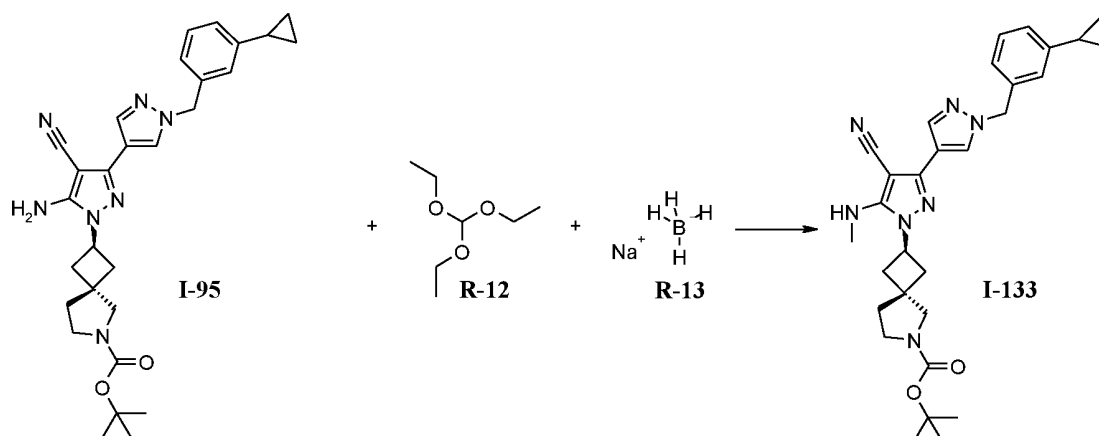
Синтез промежуточного соединения I-132



I-109 (1.04 г, 2.5 ммоль), I-41 (1.5 г, 5.0 ммоль), карбонат цезия (1.64 г, 5.0
 5 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0.29 г, 0.25 ммоль), объединяли в микроволновой трубке.
 Добавляли дегазированный диоксан (8 мл) и воду (2 мл). Реакционный сосуд
 герметизировали под Ar и нагревали в микроволновой печи в течение 60 мин при
 125° С. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc
 и промывали водой и солевым раствором. Органические слои сушили, фильтровали
 10 и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали с помощью флеш-
 хроматографии (SiO₂, 0-20% MeOH в ДХМ) с получением 1000 мг I-132, *m/z* = 517.4
 [M+H].

Способ U

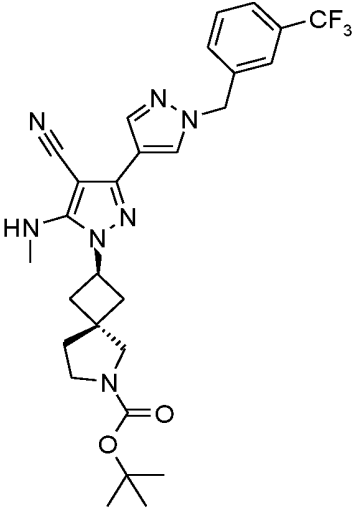
Синтез промежуточного соединения I-133



I-95 (1.34 г, 2.6 ммоль) нагревали до 140° С в триметилортоформиате (R-12) (17.4 мл). Через 18 ч избыток триметилортоформиата удаляли в вакууме. Желтый остаток разбавляли абсолютным этанолом (15 мл), добавляли боргидрид натрия (R-13) (118 мг, 3.1 ммоль) и смесь перемешивали при кт. Через 3 часа растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 10-80% EtOAc в гептане) с получением 920 мг I-133, *m/z* = 528.3 [M+H].

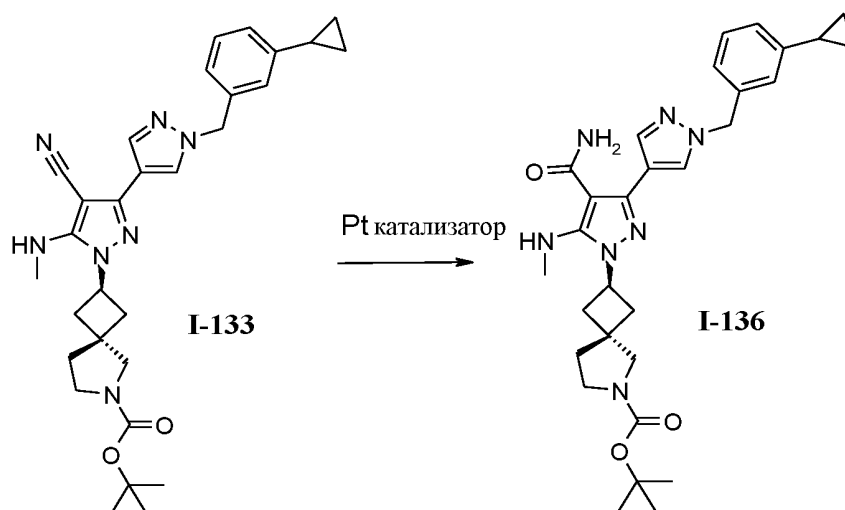
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|-----------|--------------------------|------------|
| | I-134 | |

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-135 | 556.5 [M+H] |

Способ V

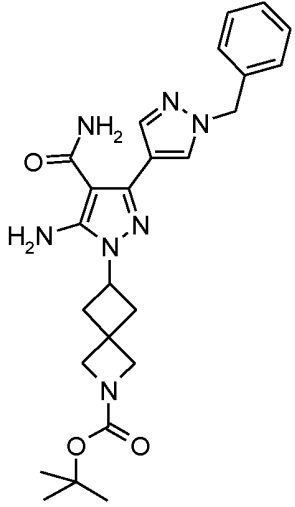
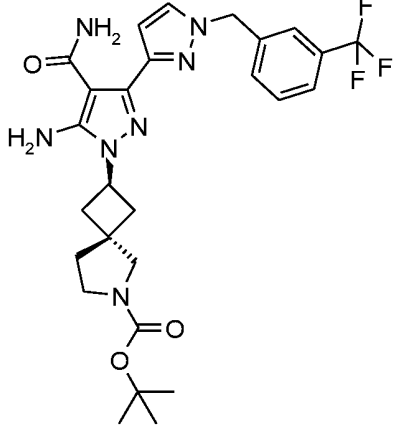
Синтез промежуточного соединения I-136

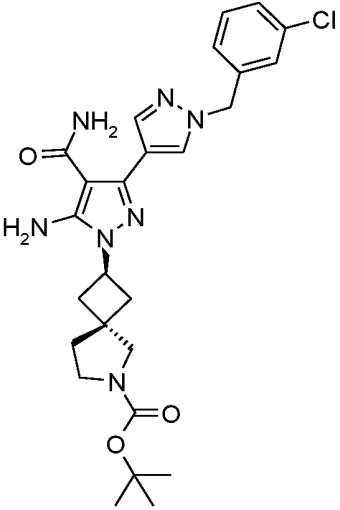
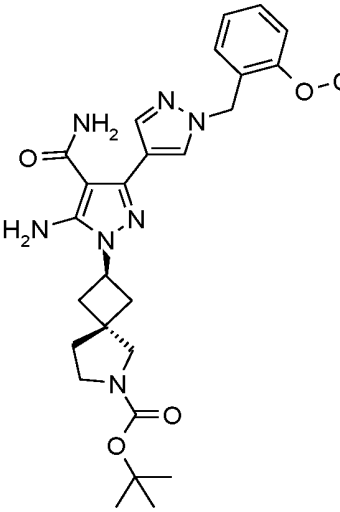
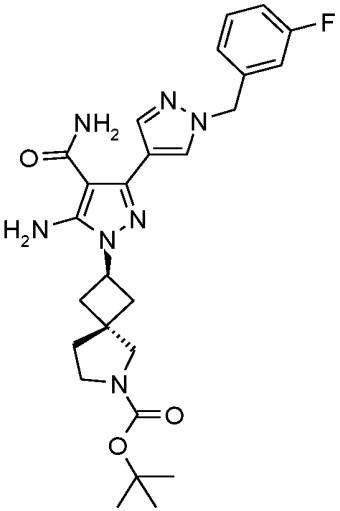


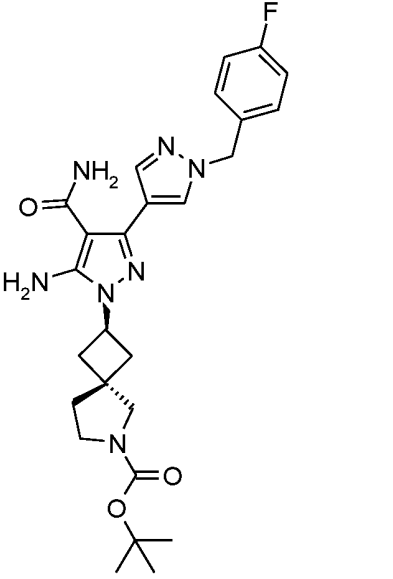
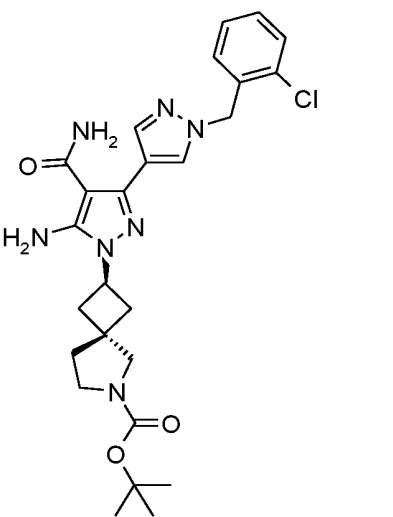
- 5 Гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-КР]платину(II) (70 мг, 0.16 ммоль) добавляли к **I-133** (890 мг, 1.7 ммоль) в воде (0.8 мл) и этаноле (2.4 мл). Гетерогенную реакционную смесь нагревали до 80° С. Через 18 часов реакционную смесь охлаждали до кт. Добавляли дополнительную
- 10 гидридо(диметилфосфиновая кислота-КР)[водород бис(диметилфосфинито)-КР]платину(II) (80 мг, 0.19 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80° С в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли

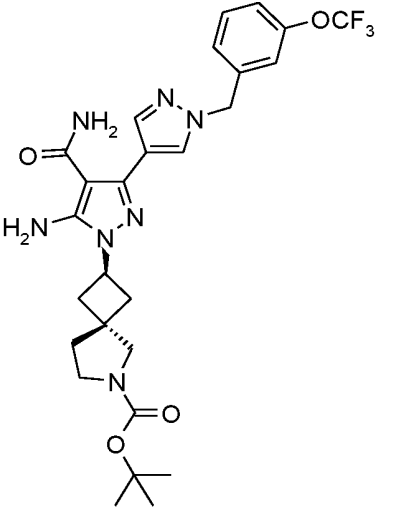
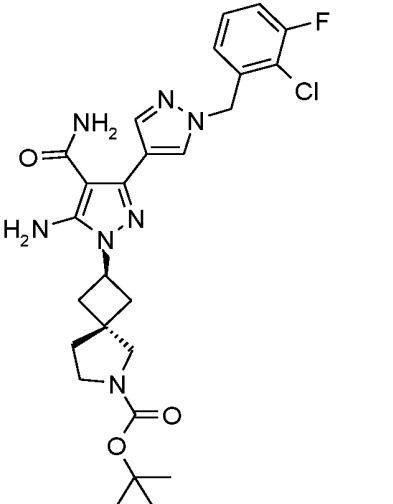
между EtOAc и водой. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 30-100% EtOAc в гептане) с получением 500 мг **I-136**, $m/z = 546.4$ [M+H].

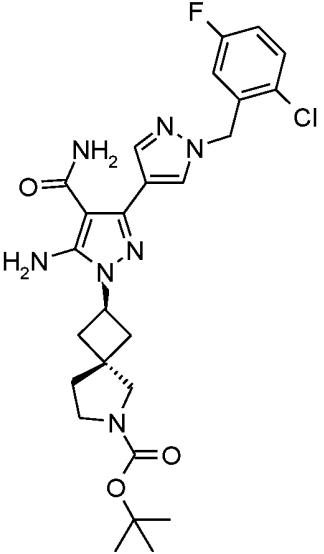
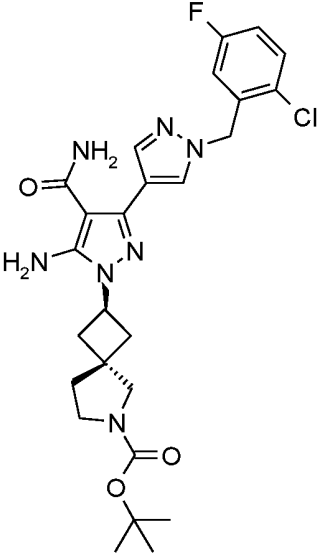
Следующие промежуточные соединения получали аналогичным образом:

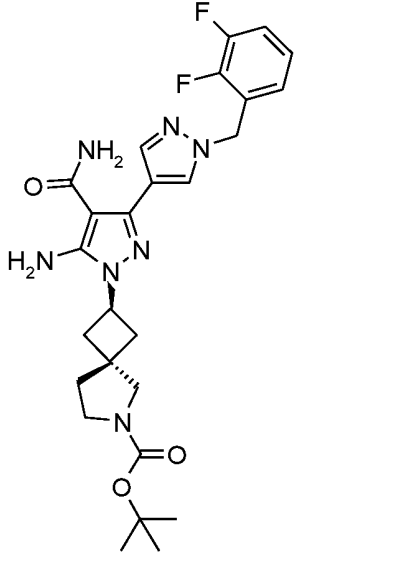
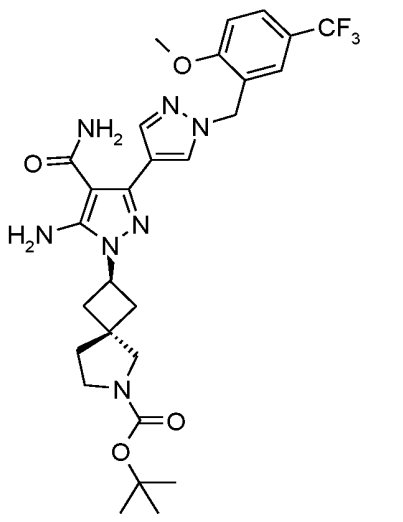
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-137 | 478.7 [M+H] |
|  | I-138 | 560.3 [M+H] |

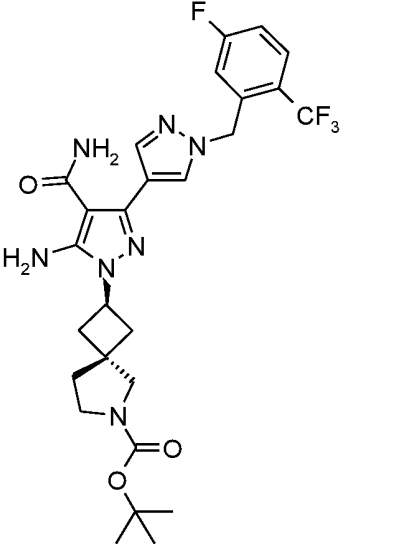
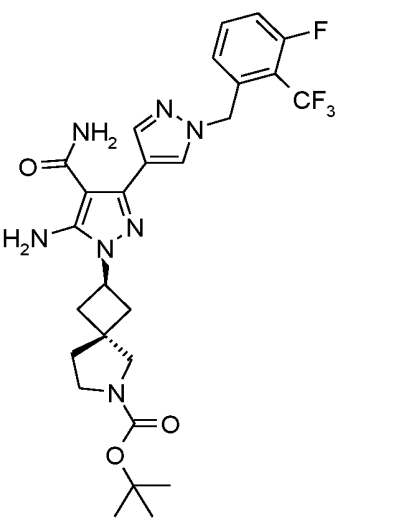
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  | I-139 | 526.2 [M+H] |
|  | I-140 | 576.4 [M+H] |
|  | I-141 | 510 [M+H] |

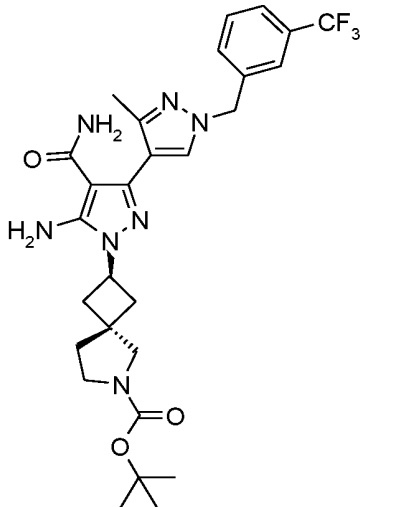
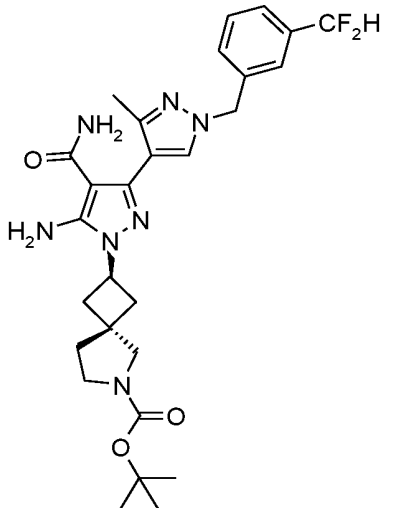
| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-142 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. At the 3-position, there is a (4-fluorophenyl)methyl group. The 1-position of the triazole is substituted with a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-142 | 510 [M+H] |
|  <p>The structure of I-143 is identical to I-142, but the phenyl ring in the (4-fluorophenyl)methyl group is replaced by a 3-chlorophenyl ring.</p> | I-143 | 526.2 [M+H] |

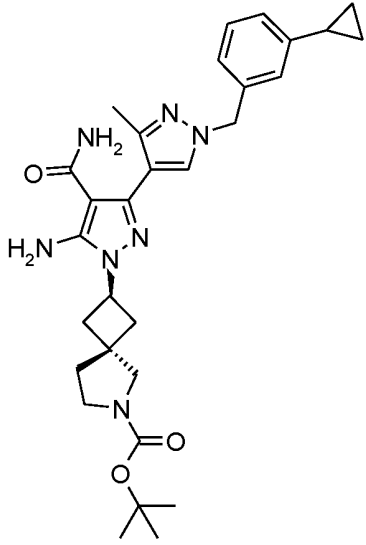
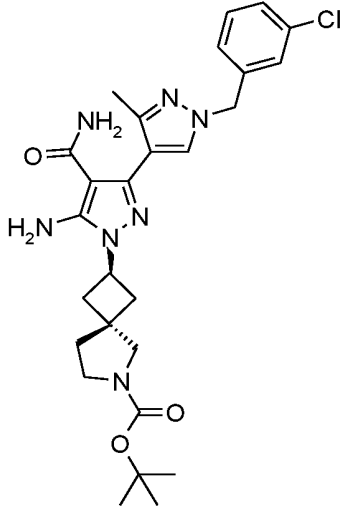
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|---------------------|
|  <p>The structure of I-144 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-4-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)imidazole-5-carbonylamide group. At the 1-position of the triazole, there is a 2-amino-1H-imidazole-5-carbonylamide group. The 1-position of the triazole is also linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group.</p> | I-144 | 576.4 [M+H] |
|  <p>The structure of I-145 is similar to I-144, but the phenyl ring of the trifluoromethoxy group is replaced by a 2-chloro-3-fluorophenyl ring.</p> | I-145 | 544.2 / 546.2 [M+H] |

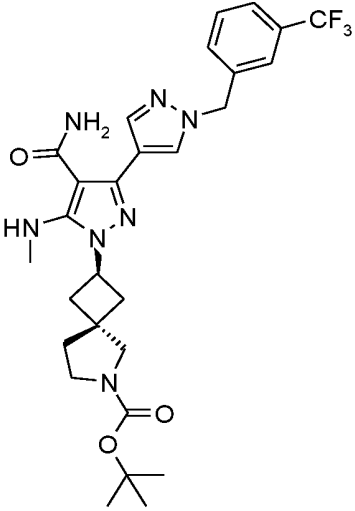
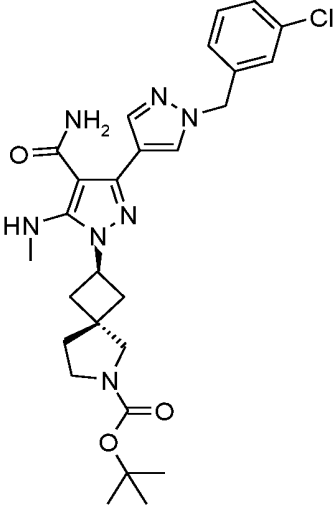
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|---------------------|
|  <p>The structure of I-146 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. At the 3-position, there is a 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)ethylamino group. The 1-position of the triazole is substituted with a 1-(1-(tert-butyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methyl group, which is further attached to a cyclobutane ring.</p> | I-146 | 544.2 / 546.2 [M+H] |
|  <p>The structure of I-147 is identical to I-146, featuring a central 1,2,4-triazole ring with a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group at the 5-position, a 2-(3-chloro-4-fluorophenyl)ethylamino group at the 3-position, and a 1-(1-(tert-butyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methyl group at the 1-position, which is further attached to a cyclobutane ring.</p> | I-147 | 544.2 / 546.1 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-148 features a central 1H-imidazole ring. At the 2-position, there is a 2-amino-1H-imidazole-4-carboxamide group. At the 4-position, there is a 2-(2,6-difluorophenyl)imidazole-5-ylmethyl group. The 1-position of the imidazole ring is substituted with a 1-(1-(tert-butyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)cyclopropane group.</p> | I-148 | 528.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-149 is similar to I-148, but the 2,6-difluorophenyl group is replaced by a 2-(4-(trifluoromethyl)phenoxy)imidazole-5-ylmethyl group.</p> | I-149 | 590.4 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | m/z |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-150 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a 2-amino-1,2,4-triazol-5(1H)-one moiety. At the 4-position, there is a 2-(2-(2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)cyclopropyl)ethylamino group. At the 3-position, there is a 2-(2-(2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)cyclopropyl)ethylamino group. The triazole ring is substituted at the 1-position with a 2-(2-(2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)cyclopropyl)ethylamino group.</p> | I-150 | 578.2 [M+H] |
|  <p>The structure of I-151 is identical to I-150, but the triazole ring is substituted at the 1-position with a 2-(2-(2-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl)cyclopropyl)ethylamino group.</p> | I-151 | 578.3 [M+H] |

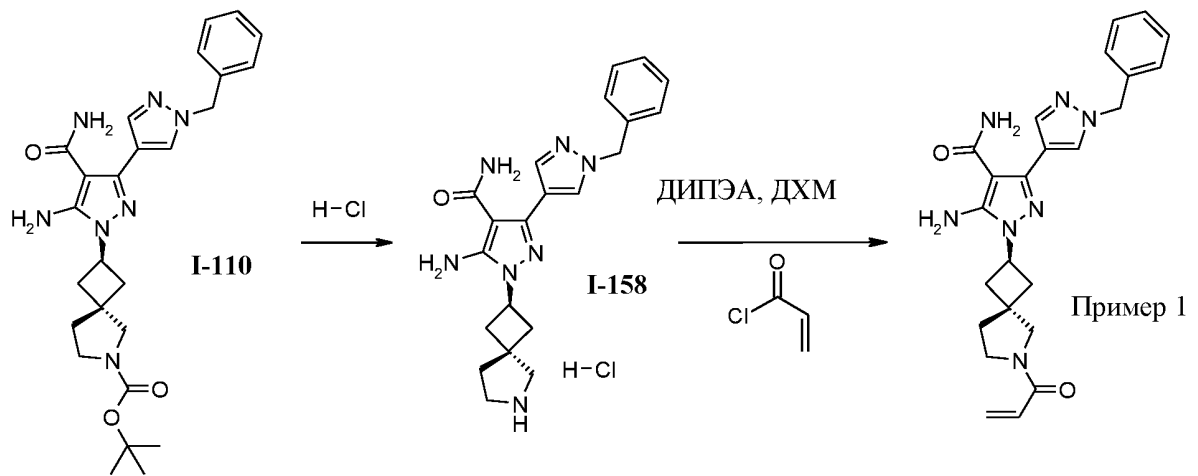
| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|---|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-152 features a central 1,2,4-triazole ring. At position 5, there is a methyl group and a 4-(trifluoromethyl)benzylamino group. At position 3, there is a methyl group and a 4-amino-5-oxo-1H-imidazol-2-ylamino group. The 1-position of the triazole is linked to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl carbamate group.</p> | I-152 | 574.3 [M+H] |
|  <p>The structure of I-153 is identical to I-152, except for the substituent on the benzylamino group, which is a 4-(difluoromethyl)benzylamino group instead of a trifluoromethyl group.</p> | I-153 | 556.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------------|
|  <p>The structure of I-154 features a central 1,2,4-triazole ring. At position 5, there is a methyl group and a carbonyl group (C=O) with an attached amino group (NH₂). At position 4, there is a methyl group and a methylene group (-CH₂-) connected to a 4-(cyclopropylmethyl)phenyl ring. At position 3, there is a methyl group and a nitrogen atom bonded to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃).</p> | I-154 | 546.4 [M+H] |
|  <p>The structure of I-155 is identical to I-154, but the phenyl ring is substituted with a chlorine atom (Cl) at the para position relative to the methylene group.</p> | I-155 | 538.3/540.3 [M+H] |

| Структура | Промежуточное соединение | <i>m/z</i> |
|--|--------------------------|-------------|
|  <p>The structure of I-156 features a central 1,2,4-triazole ring. At the 5-position of the triazole, there is a benzimidazole-2-ylidene group. The benzimidazole ring has an amino group (-NH₂) at the 2-position and a methylamino group (-NH-CH₃) at the 4-position. The 1-position of the benzimidazole is attached to a bicyclic system consisting of a cyclobutane ring fused to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl ester group (-COO-C(CH₃)₃). The 1-position of the triazole ring is substituted with a (4-(trifluoromethyl)phenyl)methyl group (-CH₂-C₆H₄-CF₃).</p> | I-156 | 574.2 [M+H] |
|  <p>The structure of I-157 is identical to I-156, but the trifluoromethyl group (-CF₃) on the phenyl ring is replaced by a chlorine atom (-Cl).</p> | I-157 | 540 [M+H] |

Способ W

Синтез примера 1



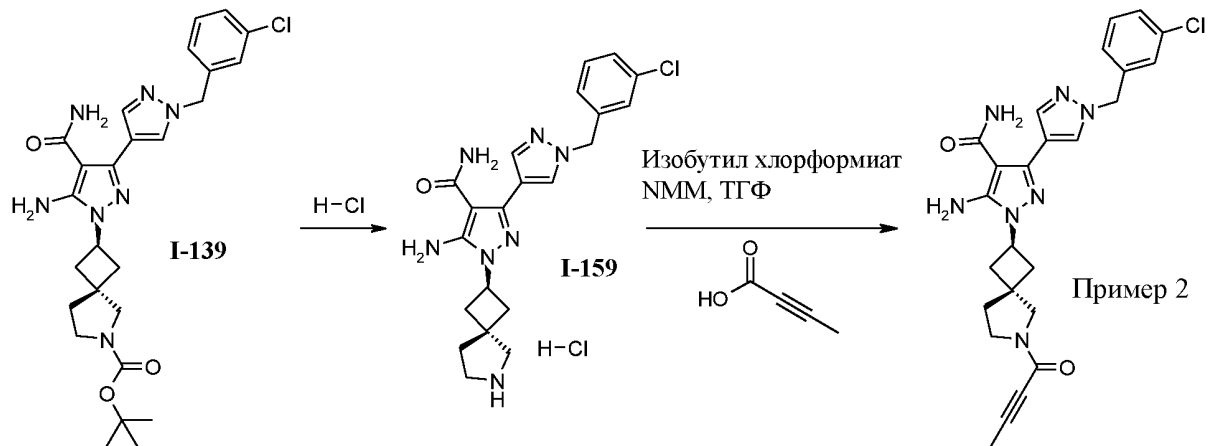
I-110 (84 мг, 0.17 ммоль) обрабатывали 4.0М HCl раствором в диоксане (0.427
 5 мл, 1.7 ммоль) и перемешивали при кт течение 0.5 ч. Реакционную смесь
 концентрировали в вакууме с получением 120 мг **I-158**.

К раствору акрилоилхлорида (0.03 мл 0.37 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли **I-158**
 и ДИЭА (0.15 мл, 0.84 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи
 добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (4 мл) и смесь
 10 экстрагировали EtOAc (4 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили
 над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток
 очищали с помощью ОФВЭЖХ (Колонка: Luna PFP(2) Pper; Градиент: 25% -
 30%ACN в воде (0.1%ТФУ)) с получением 5 мг **примера 1**.

Следующее соединение получали аналогичным образом: пример 26.

Способ X

Синтез примера 2



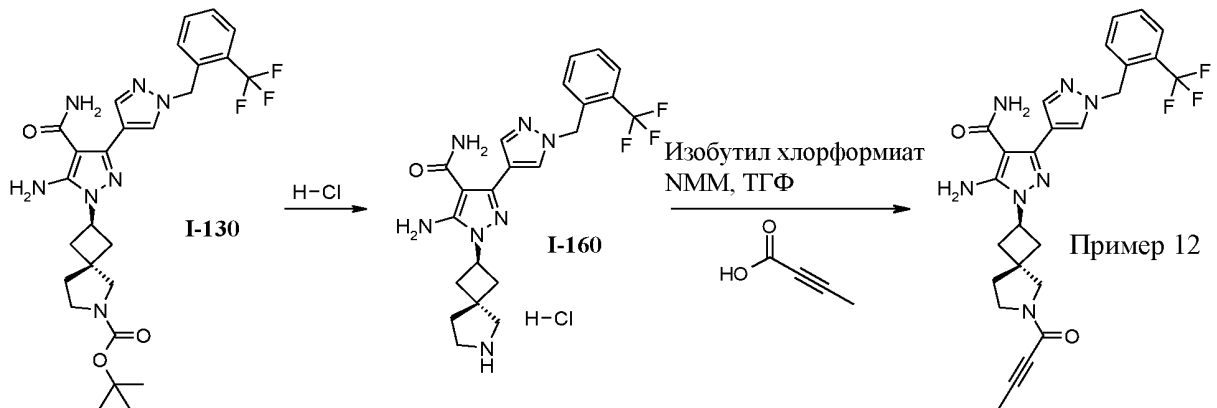
5 К раствору **I-139** (220 мг, 0.42 ммоль) в CH₂Cl₂ (5 мл) добавляли 4.0М HCl раствор в диоксане (2.0 мл; 8.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кт в течение 16 часов. Раствор концентрировали в вакууме с получением 175 мг **I-159**.

К раствору 2-бутиновой кислоты (35 мг; 0.41 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли изобутил хлорформиат (62 мг; 0.45 ммоль) и *N*-метилморфолин (166 мг; 1.6 ммоль).
 10 Реакционную смесь перемешивали при кт в течение 15 мин, затем переносили в раствор **I-159** (175 мг; 0.41 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 1 ч при кт. Затем смесь распределяли между 10% MeOH в CH₂Cl₂ и водой и фильтровали через фазовый сепаратор, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, Этилацетат в гептане 0-100%, затем MeOH в CH₂Cl₂ 0-20%)
 15 с получением, после концентрирования в вакууме, 127 мг примера **2**.

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры **3-9, 13, 14, 19, 24, 27-29, 34-37, 44, 52-60**.

Способ Y

Синтез примера 12

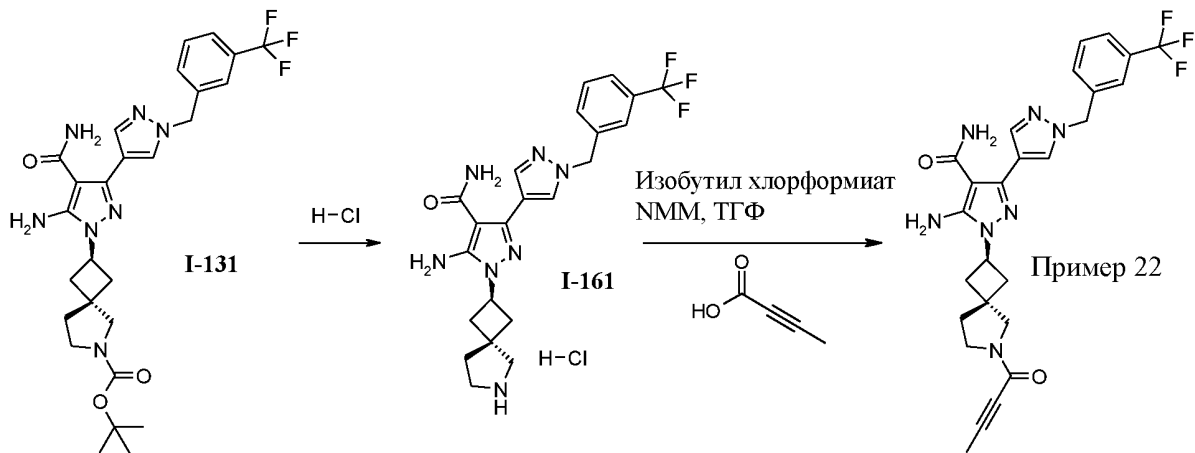


К раствору **I-130** (57 г, 102 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли 4.0M HCl
 5 раствор в диоксане (101.9 мл, 407.4 ммоль). Этот реакционный раствор оставляли
 перемешиваться при кт в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме с
 получением 57.5г **I-160** который использовали без дальнейшей очистки.

Раствор 2-бутиновой кислоты (11.6 г, 138 ммоль) в IPAc (228мл) охлаждали до
 0° C и последовательно по каплям добавляли изобутил хлорформат (18 мл, 138
 10 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (50.5 мл, 460 ммоль).
 Раствор оставляли перемешиваться при 0° C в течение 15 минут, затем переносили в
 раствор **I-160** (57 г, 115 ммоль) в IPAc (200 мл). Реакционную смесь перемешивали
 в течение 1 ч, затем разбавляли 300 мл воды и нагревали до 50° C в течение 3 ч,
 затем перемешивали в течение ночи при кт. Гетерогенную смесь фильтровали в
 15 вакууме и твердое вещество промывали водой, собирали и сушили с получением 39
 г примера **12**. Фильтрат собирали и слои разделяли. Слой IPAc концентрировали и
 остаток суспендировали в EtOAc и нагревали до тех пор, пока не наблюдался
 гомогенный раствор. Раствор охлаждали до кт и полученный осадок фильтровали,
 собирали и сушили с получением дополнительных 8.2 г примера **12**.

Способ Z

Синтез примера 22

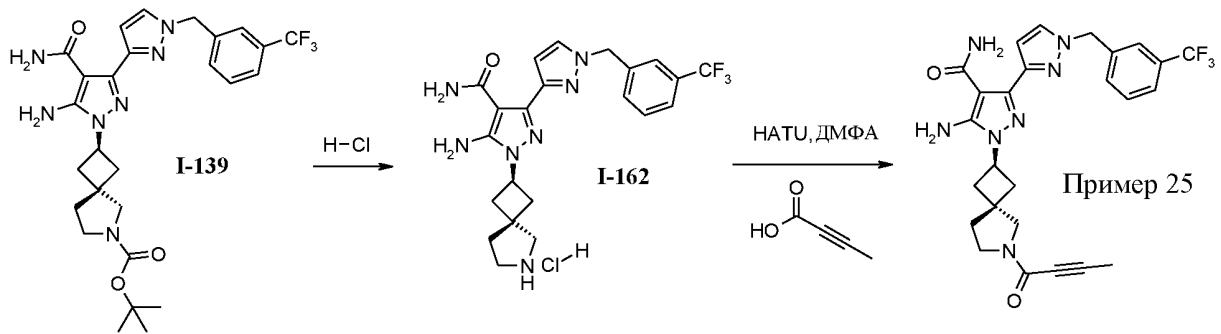


К раствору **I-131** (77.4 г, 138.3 ммоль) в CH_2Cl_2 (250 мл) добавляли MeOH (50
 5 мл) с дополнительным 4М HCl раствором в диоксане (138.3 мл, 553.3 ммоль). Этот
 реакционный раствор оставляли перемешиваться при кт в течение 4 ч, а затем
 концентрировали в вакууме с получением 69.6 г **I-161**, который использовали без
 дальнейшей очистки.

Раствор 2-бутиновой кислоты (14.3 г, 168.4 ммоль) в IPAc (350 мл) охлаждали
 10 до 0°C и последовательно по каплям добавляли изобутил хлорформат (25.4 г, 182.
 4 ммоль) с последующим добавлением N-метилморфолина (57.3 г, 561 ммоль).
 Раствор оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 минут, затем переносили в
 раствор **I-161** (69.6 г, 140.3 ммоль) в IPAc (350 мл). Раствор нагревали до кт и
 перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли 800 мл воды и нагревали до 50°C
 15 в течение 45 минут. Затем смесь охлаждали до кт и перемешивали в течение 30 мин,
 а затем фильтровали. Твердое вещество собирали и сушили с получением 55 г
 примера **22**.

Способ АА

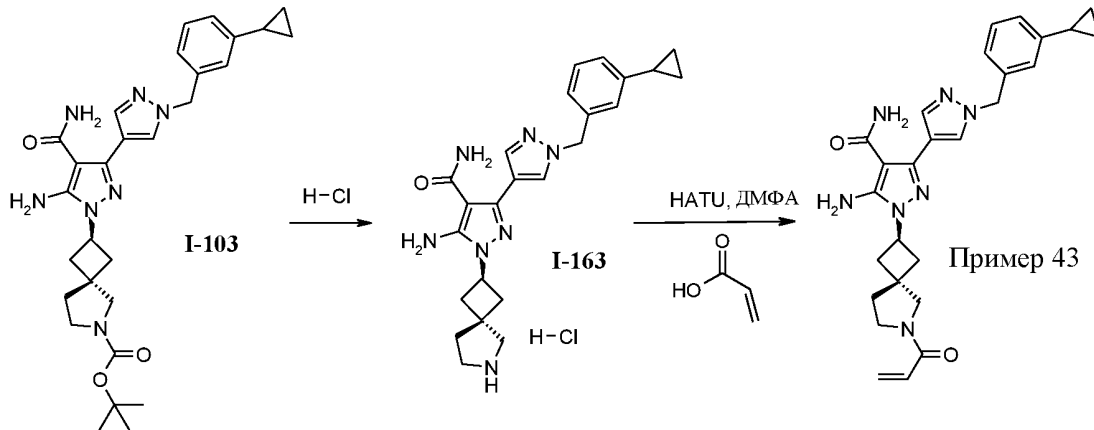
Синтез примера 25



К раствору **I-139** (624 мг, 1.15 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) по каплям добавляли раствор HCl в диоксане (4M, 2.8 мл, 11.5 ммоль). Раствор декантировали и остаток сушили в вакууме с получением 571 мг **I-162**. Неочищенное вещество (**I-162**) использовали без дальнейшей очистки.

Раствор **I-162** (571 мг, 1.51 ммоль) в ДМФА (10 мл) и ДИЭА (0.60 мл, 3.4 ммоль) перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли 2-бутиновую кислоту (97 мг, 1.51 ммоль) и HATU (440 мг, 1.1 ммоль). Через 30 минут добавляли насыщенный водный NH₄Cl (50 мл), и смесь экстрагировали EtOAc. Органический экстракт промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO₂, 0-10% MeOH в EtOAc) с получением 55 мг примера **25**.

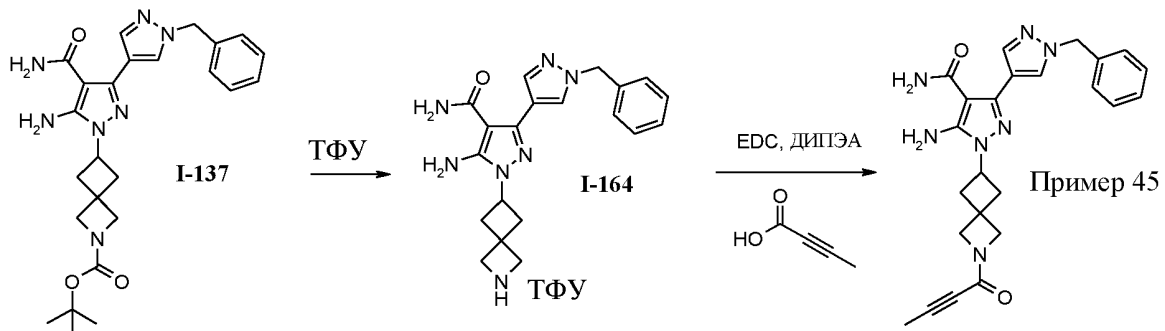
Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры **15-18, 21, 23, 30-33, 38, 39, 40, 41, 51**.

Способ АВ**Синтез примера 43**

К раствору **I-103** (1.2г, 2.3 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) добавляли HCl раствор в диоксане (4М, 5мл, 20 ммоль). Смесь перемешивали при кт в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме и остаток растирали с CH₂Cl₂. Твердое вещество отфильтровывали, собирали и сушили с получением 1.09 г **I-163**, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору акриловой кислоты (50 мг, 0.69 ммоль) и HATU (264 мг, 0.69 ммоль) в ДМА (2.5 мл) добавляли **I-163** (250 мг, 0.53 ммоль) и ДИЭА (0.47 мл, 2.7 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-10% MeOH в CH₂Cl₂) с получением 106 мг примера **43**.

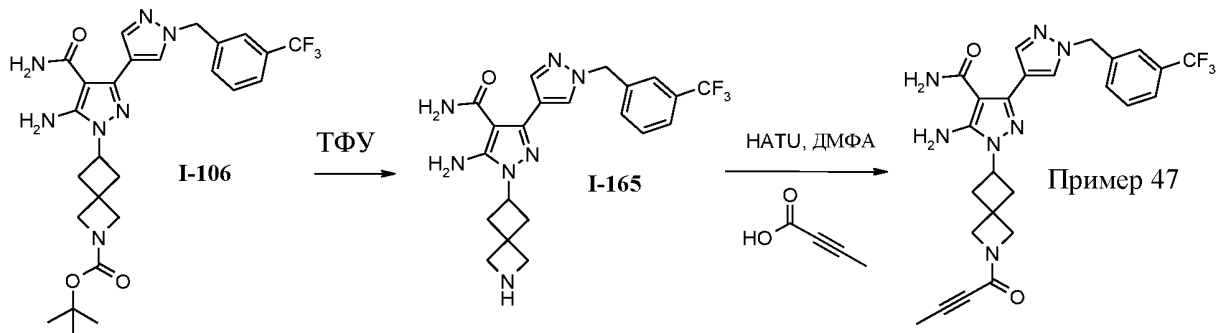
Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры **20, 42, 48**.

Способ АС**Синтез примера 45**

К раствору **I-137** (100 мг, 0.21 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли ТФУ (1.5 мл) и смесь перемешивали при кт в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением **I-164**, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору 2-бутиновой кислоты (20 мг, 0.24 ммоль) и EDC (78 мг, 0.41 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли ДИЭА (0.12 мл, 0.80 ммоль). Через 15 мин добавляли **I-164** (100 мг, 0.27 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи реакционную смесь концентрировали в вакууме. Очистка ОФВЭЖХ (10~90%:ACN/ H_2O с 0.1% ТФУ) давала 9 мг примера **45**.

10

Способ AD**Синтез примера 47**

15

I-106 (87 мг, 0.159 ммоль) растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 . Добавляли ТФУ (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали в вакууме и остаток растворяли в MeOH и фильтровали через 500мг Agilent StratoSpheres SPE колонку (MP PL- HCO_3). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением **I-165**, который использовали без дальнейшей очистки.

20

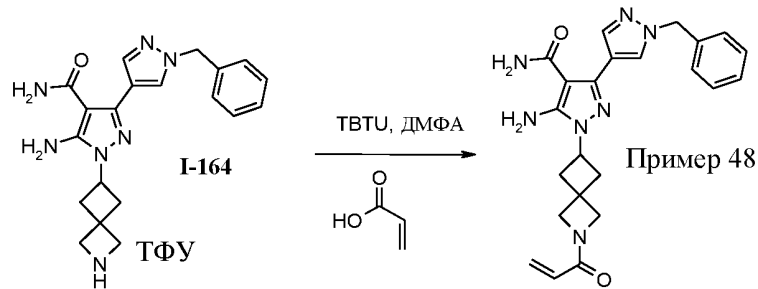
К раствору 2-бутиновой кислоты (17 мг, 0.207 ммоль) и HATU (79 мг, 0.21 ммоль) в ДМА (1 мл), добавляли **I-165** (71 мг, 0.159 ммоль) и ДИЭА (0.083 мл, 0.48 ммоль). После перемешивания при кт в течение ночи добавляли насыщенный водный NH_4Cl (4 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (4 x 20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией (SiO_2 , 1-6% MeOH в CH_2Cl_2) с получением 21 мг примера **47**.

25

Следующие соединения получали аналогичным образом: примеры **46**, **49**, **50**.

Способ АЕ

Синтез примера 48

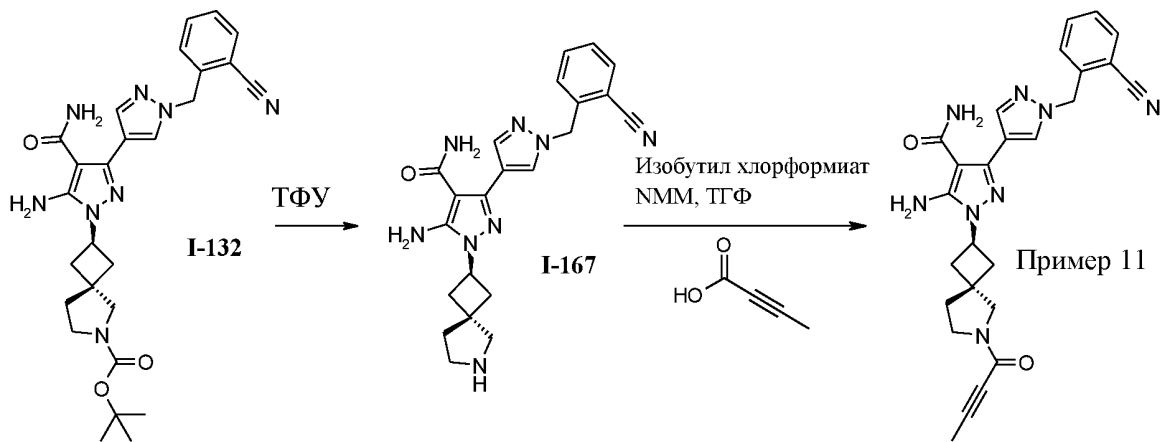


5 Во флакон помещали **I-164** (100 мг, 0.27 ммоль), акриловую кислоту (28 мг, 0.4 ммоль), TBUTU (127 мг, 0.4 ммоль) и триэтиламин (40 мг, 0.4 ммоль) в 1 мл ДМФА. После перемешивания при кт в течение ночи растворитель удаляли в вакууме с обеспечением остатка, который очищали ОФВЭЖХ (10-80%MeCN/вода +0.1%ТФУ) с получением 20 мг примера **48**.

10

Способ АФ

Синтез примера 11



15 К раствору **I-132** (1.0 г, 1.94 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) по каплям добавляли ТФУ (3 мл). После 3 часов выдерживания при кт, растворитель удаляли с обеспечением остатка, который растворяли в MeOH и пропускали через несколько 500 мг Agilent StratoSpheres SPE колонок (MP PL- HCO_3). Картриджи промывали MeOH. Фильтрат концентрировали в вакууме, с обеспечением 806 мг **I-167**, который использовали без дальнейшей очистки.

К раствору 2-бутиновой кислоты (197 мг, 2.3 ммоль) в EtOAc (10 мл) добавляли изобутил хлорформиат (350 мг, 2.5 ммоль) с последующим добавлением *N*-метилморфолина (0.79 г, 7.7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем добавляли к раствору **I-167** (806 мг, 1.9 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали в течение 30 мин при кт. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали флеш-хроматографией (SiO₂, 0-10%MeOH в CH₂Cl₂) с получением 370 мг примера **11**.

Следующие соединения получали аналогичным образом: пример **10**

Терапевтическое применение

На основании их биологических свойств соединения формулы (I) по изобретению или их таутомеры, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, их смеси и соли всех вышеупомянутых форм пригодны для лечения аутоиммунных и аллергических нарушений тем, что они оказывают хорошее ингибирующее действие на ВТК.

К таким заболеваниям относятся, например, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, синдром Шегрена, васкулит, склеродермия, астма, аллергический ринит, аллергическая экзема, В-клеточная лимфома, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит, ювенильный идиопатический артрит, воспалительное заболевание кишечника, реакция "трансплантат против хозяина", псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и увеит.

Соединения формулы (I) могут быть использованы сами по себе или в комбинации, по меньшей мере, с одним другим активным веществом в соответствии с изобретением и/или необязательно также в комбинации с по меньшей мере одним другим фармакологически активным веществом. Другим фармакологически активным веществом может быть иммуномодулирующий агент, противовоспалительный агент или химиотерапевтический агент. Примеры таких агентов включают, но не ограничиваются ими, циклофосфамид, микофенолат (MMF), гидроксихлорохин, глюкокортикоиды, кортикостероиды,

иммуносупрессанты, NSAID, неспецифические и COX-2 специфические ингибиторы фермента циклооксигеназы, рецептор фактора некроза опухоли (TNF) антагонисты рецепторов и метотрексат.

Пригодные препараты включают, например, таблетки, капсулы, суппозитории, растворы - в частности, растворы для инъекций (п/к., в/в., в/м.) и инфузии - эликсиры, эмульсии или диспергируемые порошки. Содержание фармацевтически активного соединения (соединений) должно составлять от 0.1 до 90 мас.-%, предпочтительно от 0.5 до 50 мас.-% композиции в целом, то есть в количествах, достаточных для достижения диапазона дозировки, указанного ниже. Указанные дозы можно, при необходимости, давать несколько раз в день.

Пригодные таблетки можно получить, например, путем смешивания активного вещества (веществ) с известными эксципиентами, например инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими, такими как крахмал или желатин, смазывающими веществами, такими как стеарат магния или тальк и/или агентами, замедляющими высвобождение, такими как карбоксиметилцеллюлоза, ацетатфталат целлюлозы, или поливинилацетат. Таблетки также могут содержать несколько слоев.

Таблетки, покрытые оболочкой, можно получить соответствующим образом путем покрытия ядер, полученных аналогично таблеткам, веществами, обычно используемыми для покрытия таблеток, например, коллидоном или шеллаком, гуммиарабиком, альком, диоксидом титана или сахаром. Для достижения замедленного высвобождения или предотвращения несовместимости ядро может также состоять из нескольких слоев. Подобным образом покрытие таблетки может состоять из нескольких слоев для достижения замедленного высвобождения, возможно, с использованием эксципиентов, упомянутых выше для таблеток.

Сиропы или эликсиры, содержащие активные вещества или их комбинации в соответствии с изобретением, могут дополнительно содержать подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, и усилитель вкуса, например, ароматизатор, такой как ванилин или апельсиновый экстракт. Они также могут содержать суспендирующие адъюванты или загустители, такие как

карбоксиметилцеллюлоза натрия, смачивающие агенты, такие как, например, продукты конденсации жирных спиртов с этиленоксидом или консерванты, такие как *n*-гидроксибензоаты.

5 Растворы для инъекций и инфузий получают обычным способом, например, добавлением изотонических агентов, консервантов, таких как *n*-гидроксибензоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, необязательно с использованием эмульгаторов и/или диспергаторов, тогда как, если в качестве разбавителя используют воду, например, органические растворители можно необязательно
10 использовать в качестве сольватирующих агентов или растворяющих вспомогательных средств, и переносить в инъекционные флаконы или ампулы или бутылки для инфузий.

Капсулы, содержащие одно или несколько активных веществ или комбинаций активных веществ, могут быть получены, например, путем смешивания активных
15 веществ с инертными носителями, такими как лактоза или сорбит, и упаковывания их в желатиновые капсулы.

Пригодные суппозитории можно получить, например, путем смешивания с носителями, предназначенными для этой цели, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль или их производные.

20 Эксципиенты, которые можно использовать, включают, например, воду, фармацевтически приемлемые органические растворители, такие как парафины (например, нефтяные фракции), растительные масла (например, арахисовое или кунжутное масло), моно- или полифункциональные спирты (например, этанол или глицерин), носители, такие как, например, природные минеральные порошки
25 (например, каолины, глины, тальк, мел), синтетические минеральные порошки (например, высокодисперсная кремниевая кислота и силикаты), сахара (например, сахарный тростник, лактоза и глюкоза), эмульгаторы (например, лигнин, отработанные сульфитные шелоки, метилцеллюлоза, крахмал и поливинилпирролидон) и смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк,
30 стеариновая кислота и лаурилсульфат натрия).

Препараты вводят обычными способами, предпочтительно пероральным или трансдермальным путем, наиболее предпочтительно пероральным путем. Для перорального введения таблетки могут, конечно, содержать помимо вышеуказанных носителей добавки, такие как цитрат натрия, карбонат кальция и фосфат дикальция, вместе с различными добавками, такими как крахмал, предпочтительно картофельный крахмал, желатин и тому подобное. Кроме того, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, могут одновременно использоваться для процесса изготовления таблеток. В случае водных суспензий активные вещества могут быть объединены с различными усилителями вкуса или красителями в дополнение к вышеупомянутым эксципиентам.

Для парентерального применения можно использовать растворы активных веществ с подходящими жидкостями-носителями.

Доза для внутривенного введения составляет 1 – 1000 мг в час, предпочтительно между 5 и 500 мг в час.

Тем не менее, иногда может быть необходимо отклониться от указанных количеств, в зависимости от массы тела, пути введения, индивидуальной реакции на лекарственное средство, природы его состава и времени или интервала, в соответствии с которым вводят лекарственное средство. Таким образом, в некоторых случаях может быть достаточно использовать меньше минимальной дозы, указанной выше, тогда как в других случаях верхний предел может быть превышен. При введении больших количеств может быть целесообразно разделить их на несколько меньших доз, распределенных в течение дня.

25 **Описание биологических свойств**

Анализ ингибирования ВТК v. EGFR

Анализ связывания киназы ВТК Lanthscreen® Eu:

Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu (Life Technologies) проводили для количественной оценки способности тестируемых соединений связываться с ВТК. Анализ основывается на связывании и смещении Alexa Fluor647-меченой киназы Tracer # 236 к АТФ-связующему сайту человеческого полноразмерного His-

меченного ВТК (Life Technologies cat #PV3587) с обнаружением TR-FRET, с использованием меченого европием анти-His антитела. Анализ выполняли в 384-луночных черных планшетах с низким объемом NBS (Corning), где 2 нМ ВТК и тестируемое соединение в ДМСО при различных концентрациях предварительно инкубировали в течение 30 мин при 28°C в буфере для анализа, состоящем из 50 мМ HEPES, pH 7.4, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 100 мкМ Na₃VO₄ и 0.01% Brij 35. Затем добавляли 2 нМ Eu-анти His антитела и 30 нМ Kinase Tracer, и инкубировали в течение 60 мин при 28°C. После инкубирования сигнал TR-FRET считывали на планшетном ридере Envision (возбуждение: 340 нм; эмиссия: 615 и 665 нм). Коэффициент эмиссии 665:615 нм рассчитывается и преобразуется в РОС по сравнению с контрольными и пустыми лунками.

Ингибирование продуцирования IL-6 в В-клетках со-стимулированных ODN 2006 и анти-hIgD

Первичные CD19+ В клетки (AllCells # PB010F) оттаивали и высевали на RPMI, содержащий 10% HI FBS в 384-луночном планшете с культурами тканей при 20,000 клеток/лунку. Клетки обрабатывали тестируемым соединением (0.5% конечной концентрации ДМСО) и инкубировали в течение 1 часа при 37 °C, 5 % CO₂. Затем клетки стимулировали 5 мкг/мл Goat F(ab')₂ анти-человеческого IgD (SouthernBiotech # 2032) и 2 мкМ ODN 2006 (InvivoGen # tlrl-2006) и инкубировали в течение 18-24 часов при 37 °C, 5% CO₂. IL-6 в супернатанте измеряли с помощью набора Meso Scale Discovery # K211AKB-6.

Ингибирование EGFR аутофосфорилирования в A431 эпителиальных клетках человека, стимулированных эпителиальным фактором роста

A431 клетки (ATCC # CRL-1555 FZ) оттаивали и высевали на DMEM, содержащую 10% FBS, в 384-луночном планшете с культурами тканей при 15,000 клеток/лунку. После инкубирования в течение 24 часов при 37 °C, 5 % CO₂, клетки обрабатывали тестируемым соединением (1% конечной концентрации ДМСО) и инкубировали в течение 16 часов при 37 °C, 5 % CO₂. EGF (Millipore, 01-107) добавляли при конечной концентрации 60 нг/мл и инкубировали в течение 10 минут. Среду удаляли, клетки лизировали и измеряли фосфо EGFR (Meso Scale Diagnostics, N31CB-1).

Типичные соединения по настоящему изобретению тестировали и они продемонстрировали ингибирование ВТК (Таблица I). Таким образом, они имеют возможность продемонстрировать клиническую пользу для лечения аутоиммунных нарушений. Кроме того, соединения по настоящему изобретению, как представлено примерами в таблице II, являются селективными для ингибирования ВТК по сравнению с другими родственными киназами. Например, данные, представленные в таблице II, демонстрируют, что соединения по настоящему изобретению обладают высокой степенью селективности ВТК по сравнению с EGFR. В этой таблице активность ВТК измеряли IL-6 продуцированием в первичных CD19⁺ В клетках, и активность EGFR измеряли EGFR фосфорилированием в A431 клетках.

Таблица II, Данные селективности EGFR для типичных соединений по настоящему изобретению

| Пример | В-клетка IL-6 IC₅₀ (нМ) | A431 p-EGFR IC₅₀ (нМ) |
|---------------|---|---|
| 2 | 0.3 | >10000 |
| 3 | 1.2 | >10000 |
| 6 | 1.0 | >10000 |
| 7 | 72 | >10000 |
| 8 | 2.5 | >10000 |
| 10 | 1.1 | >10000 |
| 12 | 0.5 | >10000 |
| 14 | 1.1 | >10000 |
| 16 | 2.0 | >10000 |
| 18 | 8.0 | >10000 |
| 19 | 2.3 | >10000 |
| 21 | 9.2 | >10000 |
| 22 | 0.8 | >10000 |
| 23 | 4.5 | >10000 |
| 25 | 6.1 | >10000 |
| 26 | 4.0 | >10000 |
| 27 | 3.4 | >10000 |
| 30 | 2.4 | >10000 |
| 32 | 1.3 | >10000 |
| 33 | 1.2 | >10000 |
| 36 | 0.5 | >10000 |
| 44 | 0.7 | >10000 |
| 47 | 1.1 | >10000 |
| 51 | 1.9 | >10000 |

| Пример | В-клетка IL-6 IC ₅₀ (нМ) | A431 p-EGFR IC ₅₀ (нМ) |
|--------|--|--------------------------------------|
| 52 | 0.5 | >10000 |
| 53 | 0.4 | >10000 |
| 54 | 0.4 | >10000 |
| 55 | 1.5 | >10000 |
| 56 | 0.7 | >10000 |
| 58 | 3.4 | >10000 |
| 59 | 0.4 | >10000 |
| 60 | 0.6 | >10000 |

Поэтому, как может быть понятно специалисту в данной области, соединения по настоящему изобретению имеют более низкий потенциал неблагоприятных эффектов из-за их нецелевой активности, о чем свидетельствует их высокая селективность против EGFR в клеточных анализах.

Анализы ингибирования ВТК v. ВМХ, ТЕС и ТХК

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют диапазон селективного ингибирования ВТК по сравнению с другими родственными киназами ВМХ, ТЕС, и ТХК относительно известных ингибиторов ВТК. В качестве тестируемых соединений используют следующие соединения: соединения по настоящему изобретению и 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (сравнительное соединение А, ибрутиниб), 5-амино-1-(7-бут-2-иноил-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-3-(4-изопропоксифенил) пиразол-4-карбоксамид (сравнительное соединение В, пример 168 WO2014/025976), N-(3-(5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фениламино)пиримидин-4-иламино)фенил)акриламид (сравнительное соединение С, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2013**, 346:219-228), которые являются известными ингибиторами ВТК.

Анализы ВТК, ВМХ, и ТХК

Анализ Z'-LYTE™ (Life Technologies):

Анализ Z'-Lyte использует основанный на FRET сопряжённый ферментный формат, и возможен благодаря дифференциальной чувствительности фосфорилированных и нефосфорилированных пептидов к протеолитическому расщеплению. Активность человеческой рекомбинантной ВТК (полноразмерной,

His-меченной), ВМХ (полноразмерной, His-меченной) или Тхк (полноразмерной, GST-меченной) рассчитывали путем измерения фосфорилирования синтетического пептидного субстрата FRET, меченного кумарином и флуоресцеином. 10 мкл смеси анализа содержат 50 мМ HEPES (pH 7.5), 0.01% Brij-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 5 2 мкМ FRET пептидный субстрат (Z'-LYTE™ Туг 1 пептид для ВТК и ВМХ, и Туг 06 пептид для ТХК), и киназу (1.3-9.3 нг ВТК; 2.8-45.0 нг ВМХ; 2.3-93.6 нг ТХК). Инкубирования проводили при 22°C в черных полипропиленовых 384-луночных планшетах (Corning). Перед анализом, пептидный субстрат киназы FRET и серийно разведенные тестируемые соединения предварительно инкубировали вместе в 10 буфере для анализа (7.5 мкл) в течение 10 мин, и анализ инициировали добавлением 2.5 мкл буфера для анализа, содержащего 4×АТФ (25 мкМ для ВТК; 100 мкМ для обоих ВМХ и ТХК). После 60-минутного инкубирования смеси анализа гасили добавлением 5 мкл Z'-LYTE™ реагента развития реакции, и через 1 15 час определяли излучения кумарина (445 нм) и флуоресцеина (520 нм) после возбуждения при 400 нм с помощью планшет-ридера Envision. Коэффициент эмиссии (445 нм/520 нм) определяли для количественной оценки степени фосфорилирования субстрата.

Анализ ТЕС

Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu (Life Technologies):

20 Анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu для ВМХ проводили, как описано выше для ВТК, за исключением того, что использовали 1 нМ человеческую рекомбинантную полноразмерную ТЕС (His-меченную) киназу и 1 нМ Alexa Fluor647-меченый Kinase Tracer #178.

25 Типичные соединения по настоящему изобретению оценивали на ингибирование ВТК, ВМХ, и ТХК путем измерения фосфорилирования субстрата (Z'-LYTE™ анализ, Life Technologies) и ТЕС измерения смещения “tracer” (анализ связывания киназы Lanthscreen® Eu, Life Technologies).

Таблица III, ВМК, ТЕС и ТХК селективности соединений по настоящему
изобретению

| Пример | ВМК IC ₅₀ (нМ) | ВМК IC ₅₀ (нМ) | ТЕС IC ₅₀ (нМ) | ТХК IC ₅₀ (нМ) |
|--------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Соединение А | 1.4 | 0.8 | 12 | 2.3 |
| Соединение В | 0.9 | 2.2 | 44 | 2.3 |
| Соединение С | 6.1 | 3.2 | 6.8 | 22 |
| 2 | 0.8 | 16 | 14 | 25 |
| 3 | 1.2 | 17 | 45 | 27 |
| 6 | 1.5 | 33 | 65 | 43 |
| 7 | 29 | 870 | 1200 | 630 |
| 8 | 4.4 | 85 | 130 | 120 |
| 10 | 1.4 | 50 | 120 | 100 |
| 11 | 1.8 | 37 | 73 | 150 |
| 12 | 1.7 | 21 | 92 | 130 |
| 14 | 1.7 | 150 | 92 | 180 |
| 16 | 13 | 160 | 220 | 430 |
| 18 | 3.1 | 120 | 110 | 270 |
| 19 | 5.0 | 290 | 160 | 220 |
| 21 | 40 | 3000 | 1100 | 1900 |
| 22 | 0.7 | 29 | 21 | 46 |
| 23 | 8.3 | 280 | 130 | 600 |
| 25 | 19 | 300 | 160 | 850 |
| 26 | 18 | 1200 | 430 | 3000 |
| 27 | 6.6 | 120 | 66 | 120 |
| 28 | 1.2 | 56 | 39 | 95 |
| 29 | 3.6 | 78 | 79 | 92 |
| 30 | 3.0 | 120 | 64 | 160 |
| 32 | 1.9 | 64 | 49 | 55 |
| 33 | 1.3 | 25 | 48 | 59 |
| 36 | 1.0 | 37 | 22 | 50 |
| 44 | 1.4 | 24 | 20 | 78 |
| 47 | 2.7 | 500 | 34 | 310 |
| 51 | 0.8 | 8.0 | 18 | 12 |
| 52 | 7.0 | 160 | 100 | 260 |
| 53 | 1.3 | 34 | 47 | 84 |
| 54 | 1.5 | 27 | 35 | 110 |
| 55 | 2.5 | 35 | 67 | 79 |
| 56 | 2.2 | 54 | 120 | 150 |
| 58 | 2.6 | 46 | 38 | 67 |
| 59 | 0.8 | 38 | 36 | 68 |
| 60 | 1.7 | 27 | 35 | 100 |

Эти результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению являются селективными для ингибирования ВТК по сравнению с другими киназами по меньшей мере примерно 10-кратно. См. таблицу III.

In-Vivo Анализ - Сравнение соединений по настоящему изобретению и сравнительных соединений А, В и С

В параллельных исследованиях in-vivo, выбранные соединения по настоящему изобретению и сравнительные соединения А-С оценивали у крыс в сознании с телеметрической аппаратурой для определения их влияния на среднее артериальное давление (МАР) в дозах на уровне или выше терапевтически значимых концентраций. Следующие соединения оценивали при введении по 10 мг/кг *n/o* один раз в день и 30 мг/кг *n/o* один раз в день в течение пяти дней: **Примеры 12 и 22** настоящего изобретения и сравнительные соединения А-С, т.е., 1-[(3R)-3-[4-амино-3-(4-феноксифенил)пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он (сравнительное соединение А, ибрутиниб), 5-амино-1-(7-бут-2-иноил-7-азаспиро[3.4]октан-2-ил)-3-(4-изопропоксифенил) пиразол-4-карбоксамид (сравнительное соединение В, пример 168 WO2014/025976) и *N*-(3-(5-фтор-2-(4-(2-метоксиэтокси)фениламино)пиримидин-4-иламино)фенил)акриламид (сравнительное соединение С, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **2013**, 346:219-228).

Описание опыта

Все животные (с телеметрической аппаратурой) располагали по одному в метаболических клетках. Крысы акклиматизировались в метаболической клетке в течение по крайней мере 3 дней и затем им вводили носитель до 4-х дней. Данные об артериальном давлении, частоте сердечных сокращений и массе тела собирали в течение базового периода и животных распределяли на 3 группы на основе этих параметров (*n*=8-9/группа). Группы для лечения представляют собой: носитель и тестируемое соединение (10 мг/кг *n/o* и 30 мг/кг *n/o* один раз в день); животных обрабатывали соединением в течение 5 дней. На следующий день крысам снова вводили тестируемое соединение, и образцы плазмы собирали через кровотечение при надрезе хвоста для воздействия соединений в нескольких точках при последующих дозах для фиксирования T_{max} (*n*=3-9/группа). Данные о среднем

артериальном давлении (МАР) и частоте сердечных сокращений (HR) собирали непрерывно во время исследования. Статистический анализ проводили с использованием GraphPad Prism на основе среднего значения за 24 часа в течение пяти дней введения соединения (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA с 5 пост-тестом Даннета vs. Носитель; $p < 0.05$ считается статистически значимым).

Таблица IV

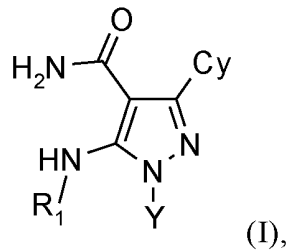
| Пример | Доза (мг/кг) | C_{\max} (нМ) День 6 | 5-дневный 24-ч МАР (мм рт.ст.) Изменение по сравнению с контролем |
|--------------|--------------|---------------------------|--|
| Пример 12 | 10 | 111±37 | <i>Нет статистически значимого влияния на МАР</i> |
| Пример 12 | 30 | 344±106 | <i>Нет статистически значимого влияния на МАР</i> |
| Соединение А | 10 | 319±36 | 3±1 мм рт.ст. |
| Соединение А | 30 | 561±183 | 4±1 мм рт.ст. |
| Соединение В | 10 | 182±17 | 3±1 мм рт.ст. |
| Соединение В | 30 | 480±53 | 2±1 мм рт.ст. |
| Соединение С | 10 | 644±96 | 4±1 мм рт.ст. |
| Соединение С | 30 | 1731±434 | 5±1 мм рт.ст. |
| Пример 22 | 10 | 170±29 | <i>Нет статистически значимого влияния на МАР</i> |
| Пример 22 | 30 | 720±262 | <i>Нет статистически значимого влияния на МАР</i> |

Результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению, например, **примеры 12** и **22**, не влияют на МАР у крыс по сравнению со сравнительными соединениями А, В и С. Как может быть понятно специалисту в данной области, значительные изменения среднего артериального давления у крыс могут свидетельствовать о более высоком риске неблагоприятных сердечно-сосудистых явлений в клинических условиях. Поэтому тот факт, что соединения по настоящему изобретению не оказывают статистически значимого влияния на МАР является удивительным и неожиданным. Смотри таблицу IV и фигуру 1.

Все патентные и непатентные документы или литература, приведенные в настоящей заявке, включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте.

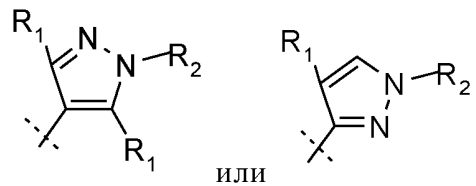
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



5 где:

Cy выбран из



каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила;

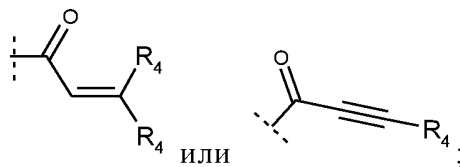
R₂ представляет собой L-Ar, где Ar представляет собой фенил или пиридинил

10 и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галоген C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галоген C₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-;

15 Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, и замещен одним R₃;

R₃ выбран из

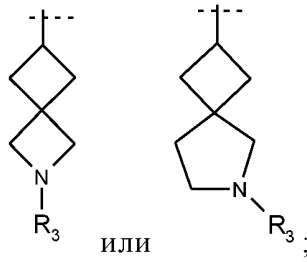


каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;

20 каждая группа, определенная выше для R₁-R₄ и Y может быть, где это возможно, частично или полностью галогенирована;

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

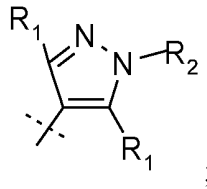
2. Соединение по пункту 1, где
Y выбран из



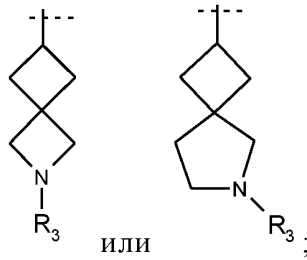
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5

3. Соединение по пункту 1, где
Su представляет собой

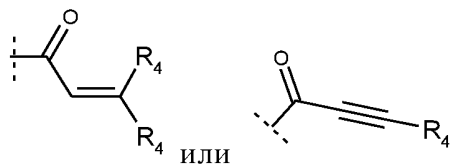


Y выбран из



10

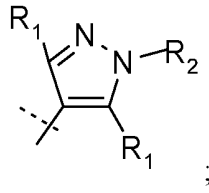
где R₃ представляет собой



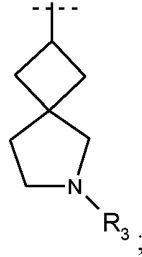
каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

15

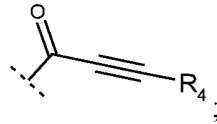
4. Соединение по пункту 1, где
Su представляет собой



Y выбран из



где R_3 представляет собой



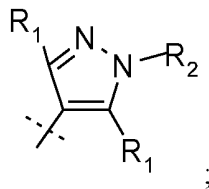
5

R_4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

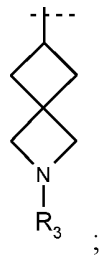
5. Соединение по пункту 1, где

10

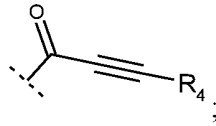
Su представляет собой



Y выбран из

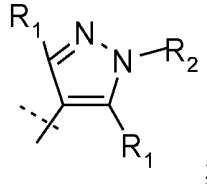


где R_3 представляет собой

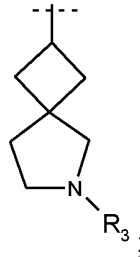


R_4 выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

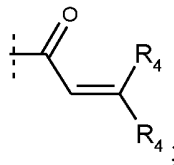
- 5 6. Соединение по пункту 1, где
Су представляет собой



Y выбран из

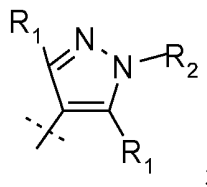


- 10 где R_3 представляет собой

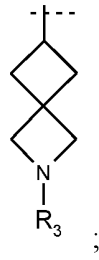


каждый R_4 независимо выбран из водорода, C_{1-4} алкила или C_{3-4} циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

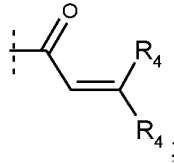
- 15 7. Соединение по пункту 1, где
Су представляет собой



Y выбран из



где R₃ представляет собой



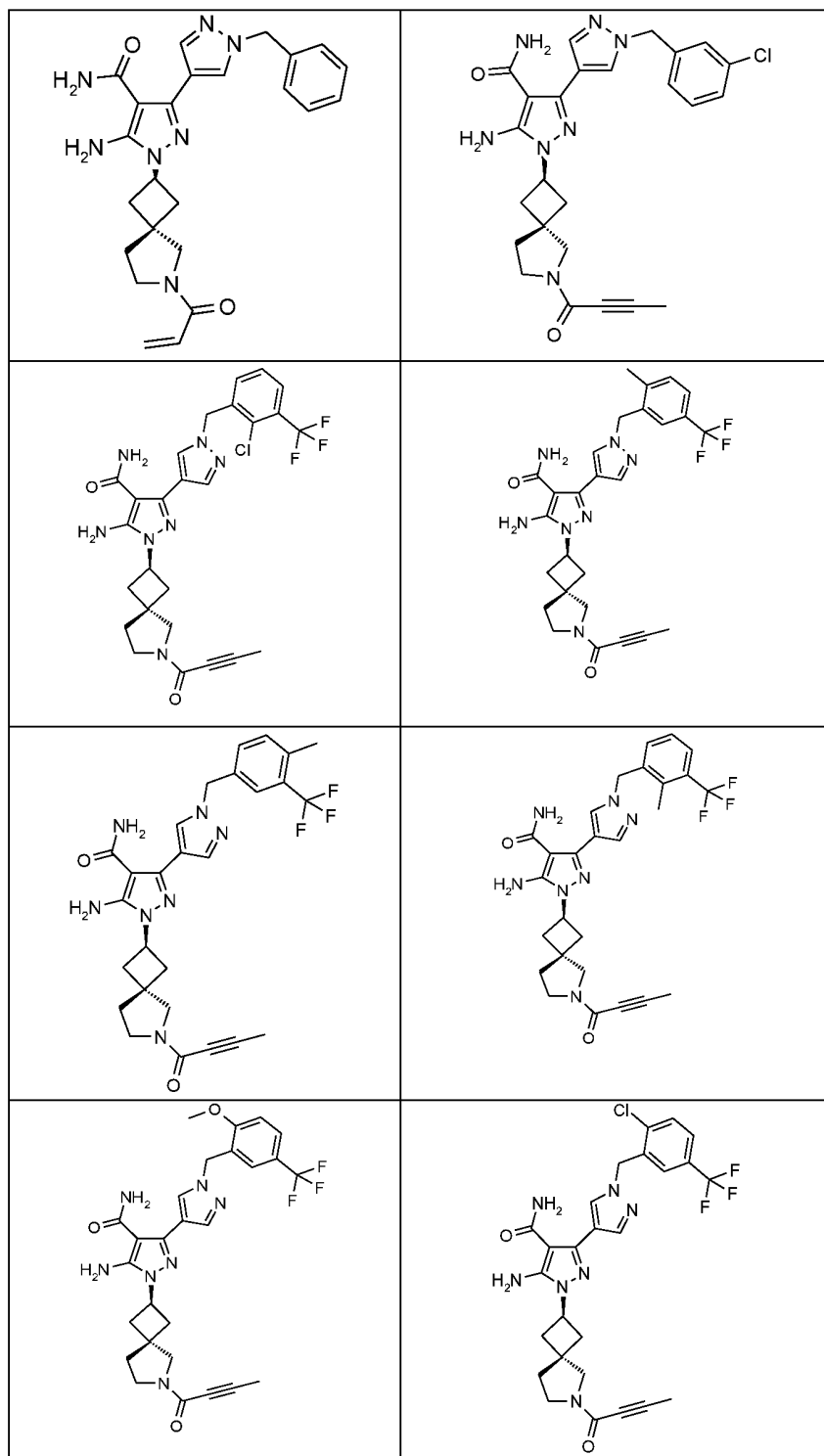
5 каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила;
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

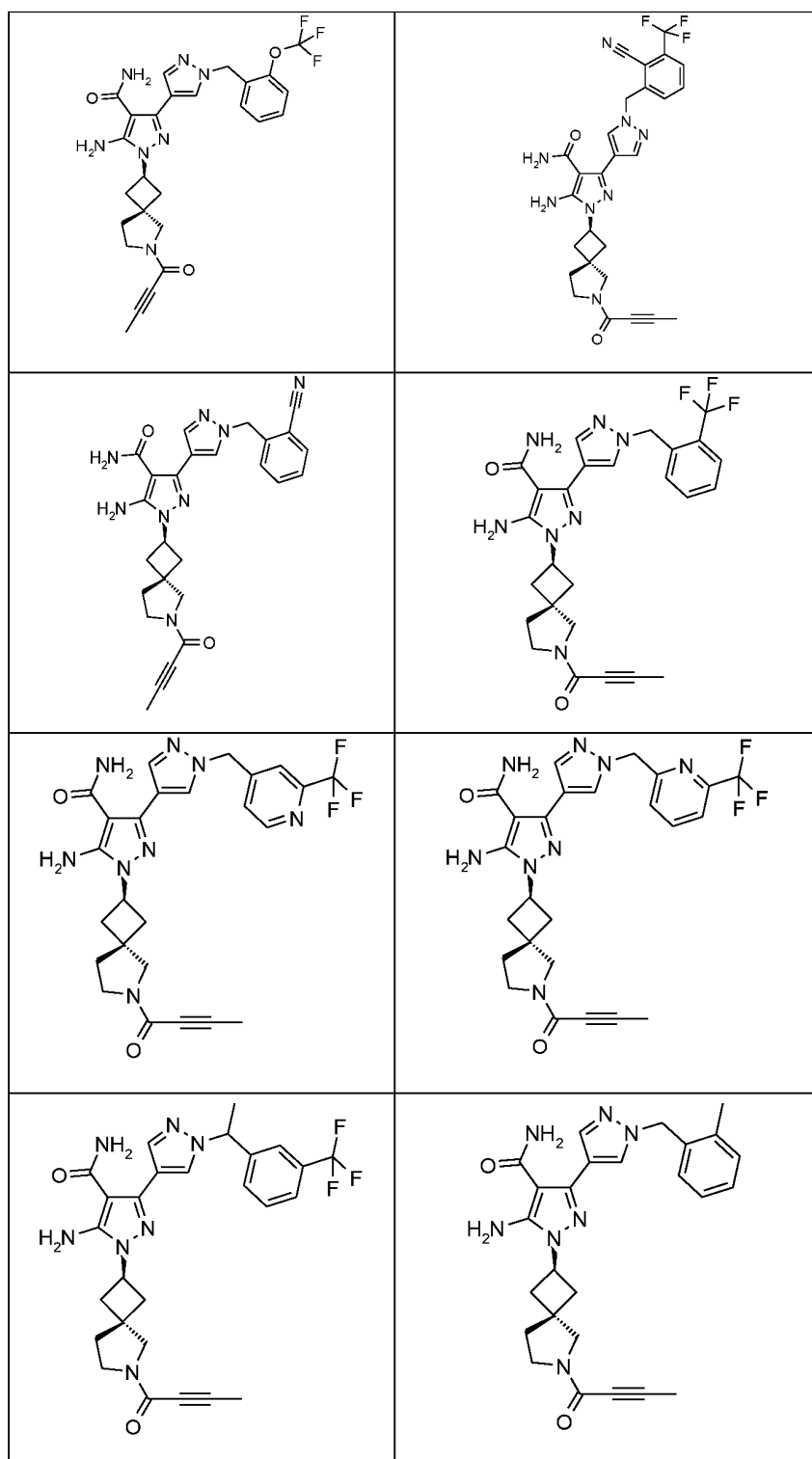
8. Соединение по любому из пунктов 1 - 7, где
каждый R₄ независимо выбран из водорода, метила или циклопропила;
10 или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

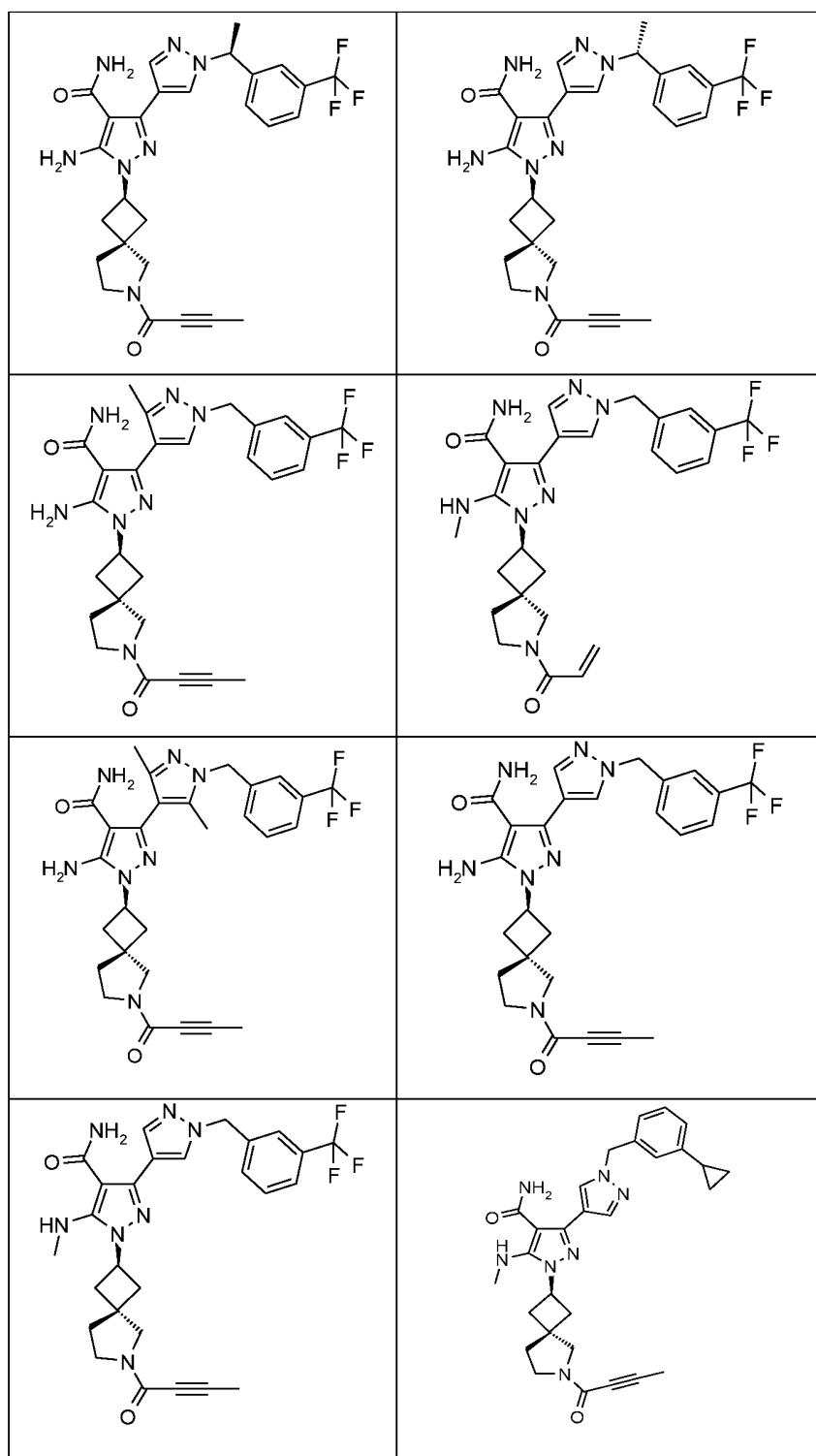
9. Соединение по любому из пунктов 1 - 8, где
R₂ представляет собой L-Ar, где Ar представляет собой фенил или пиридинил
и каждый обязательно замещен одним или несколькими заместителями,
15 выбранными из галогена, галогенметила, метила, метокси, -CN, галогенметокси или
циклопропила;

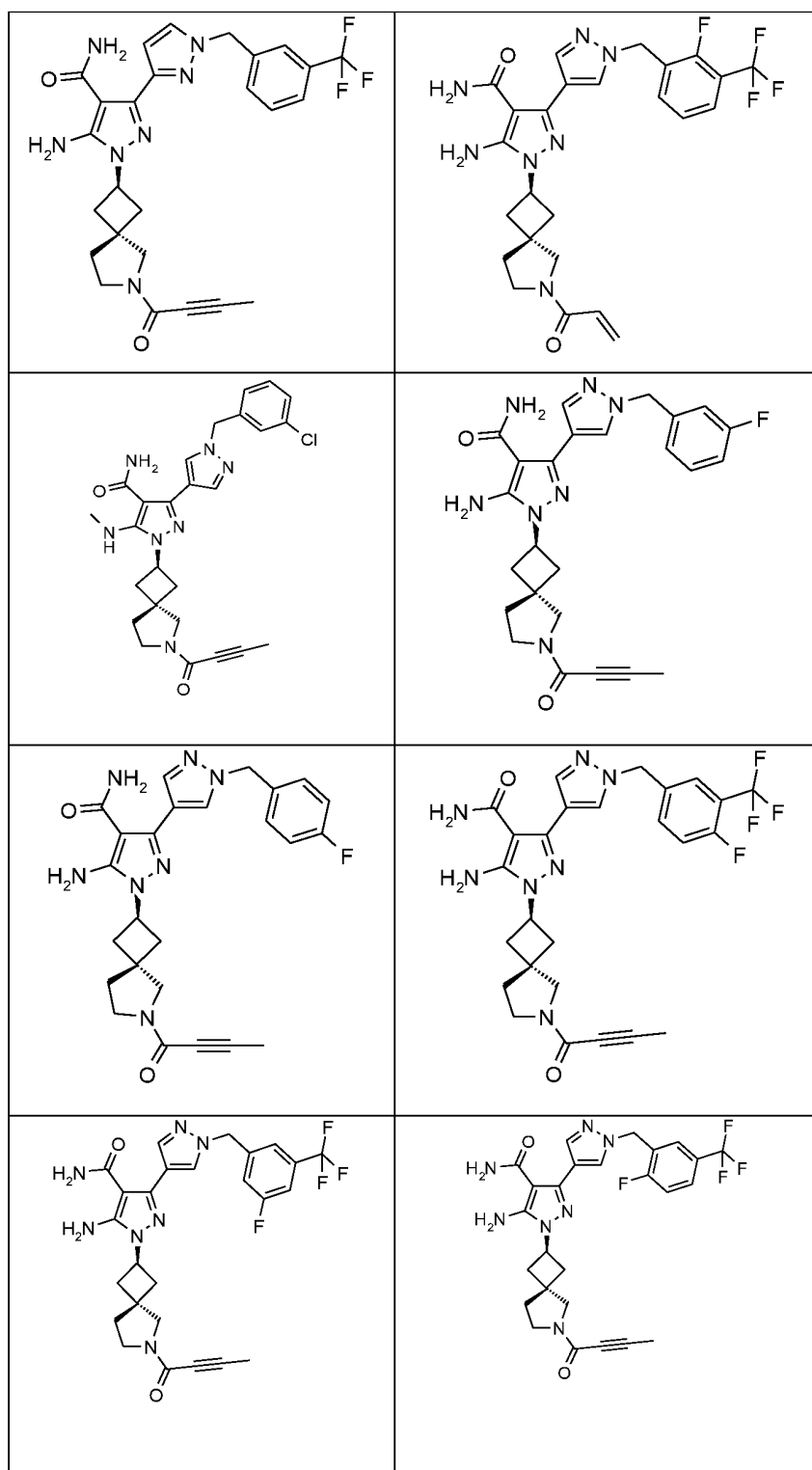
L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

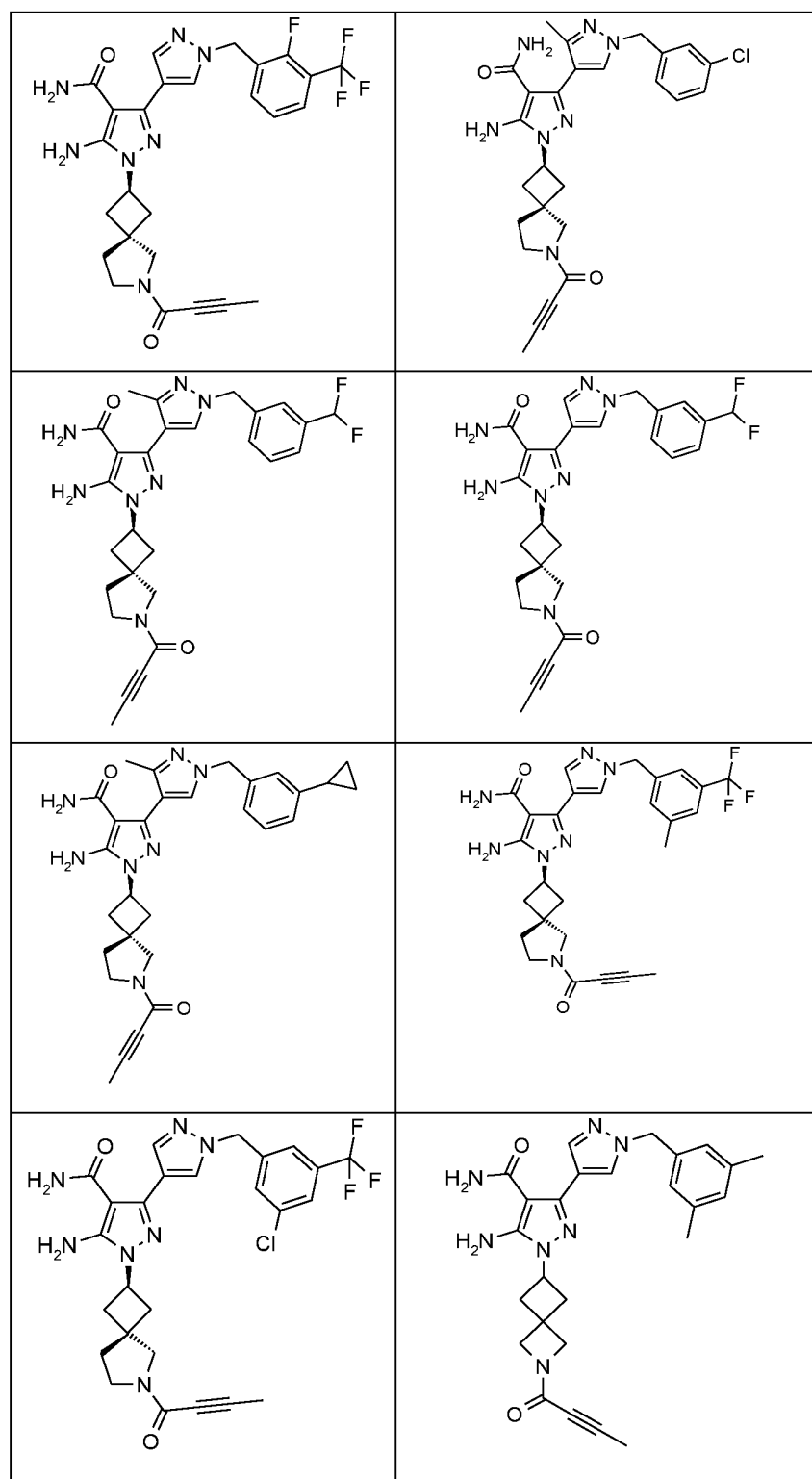
10. Соединение, выбранное из:

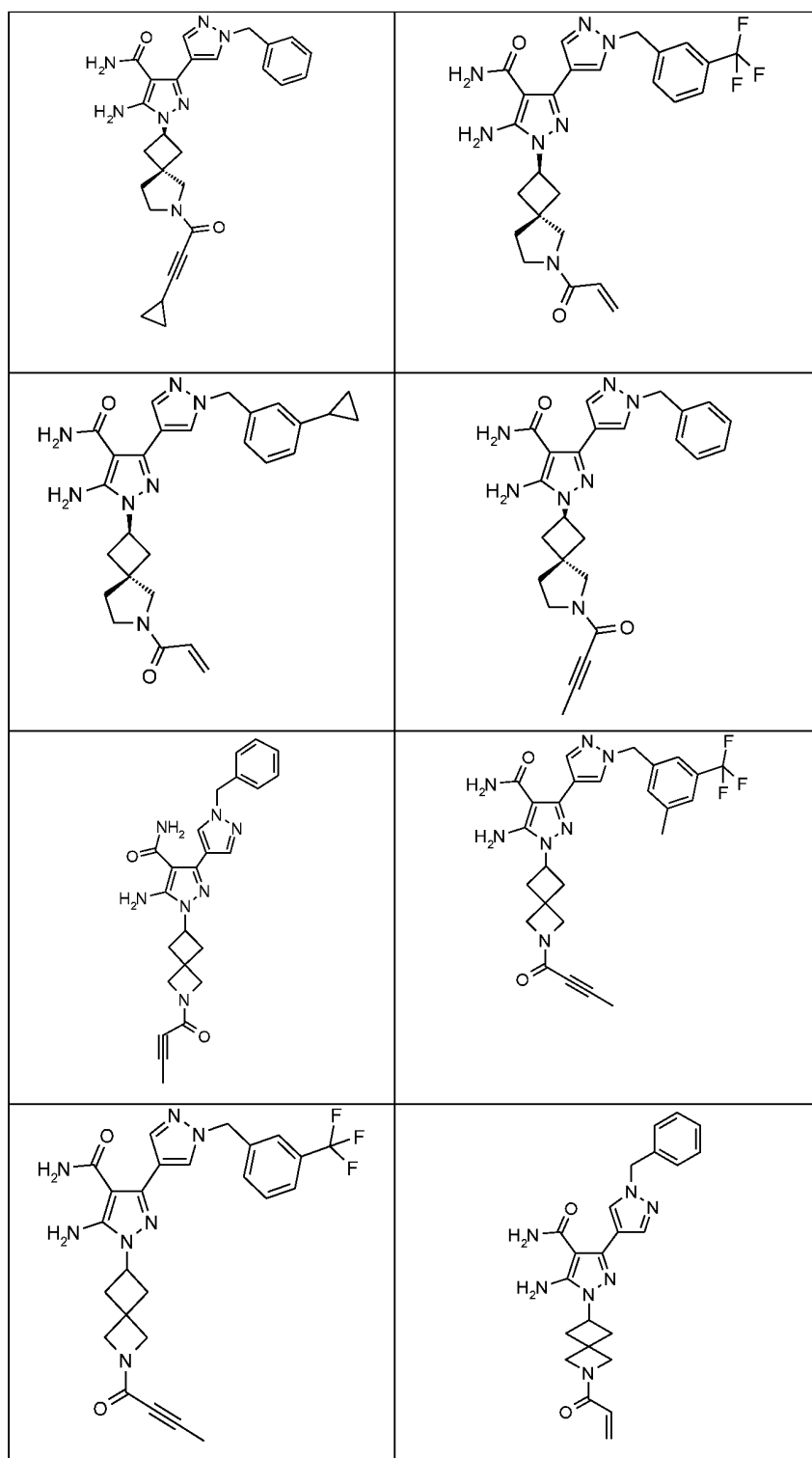


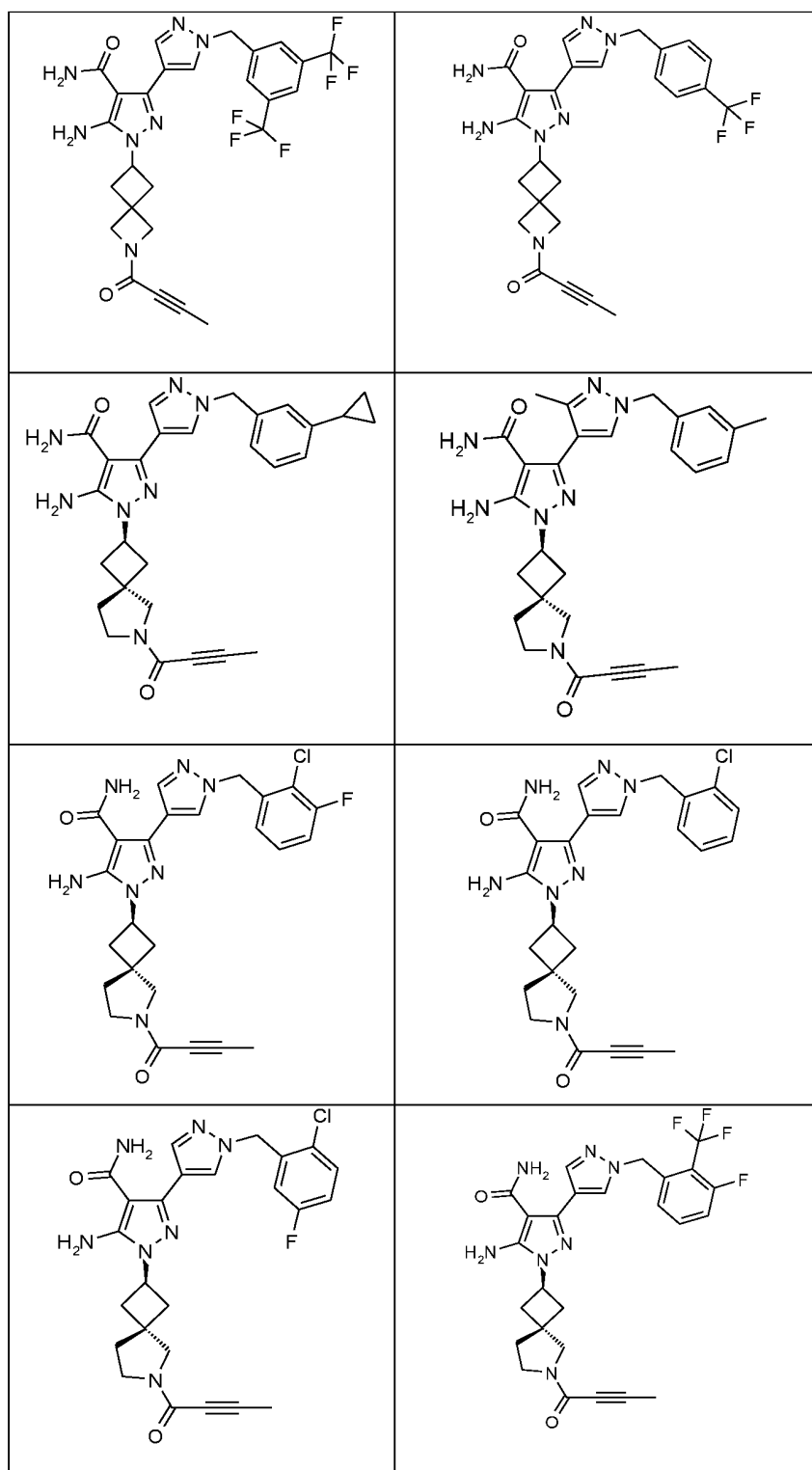


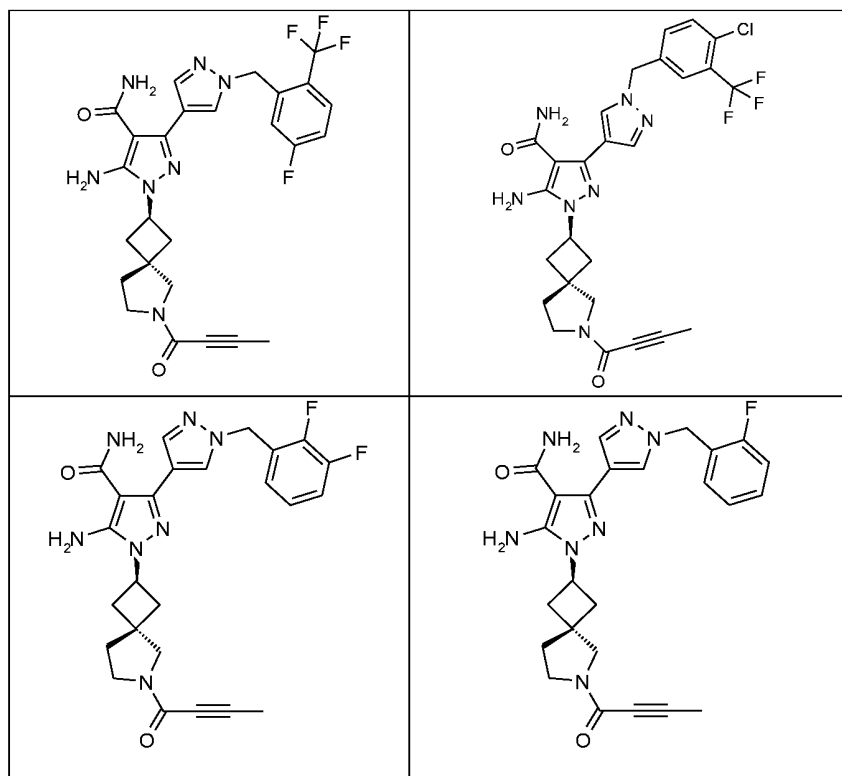






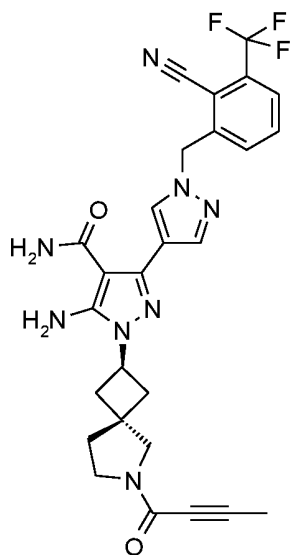






или его фармацевтически приемлемые соли или гидраты.

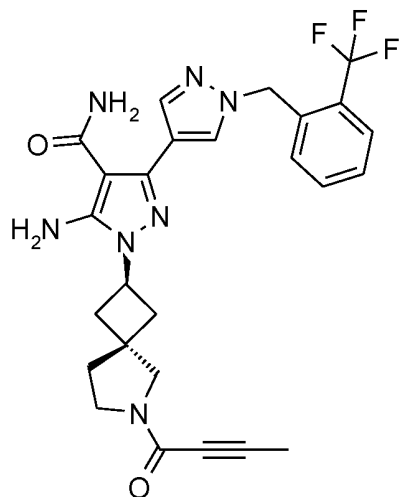
11. Соединение по пункту 1 формулы:



5

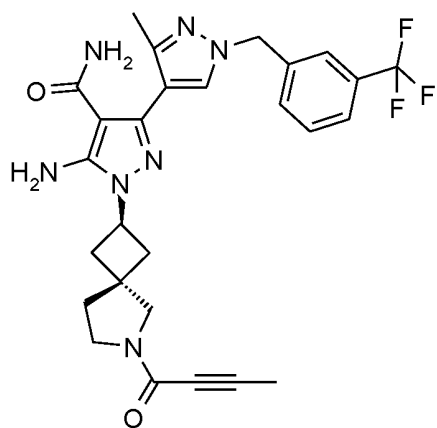
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

12. Соединение по пункту 1 формулы:



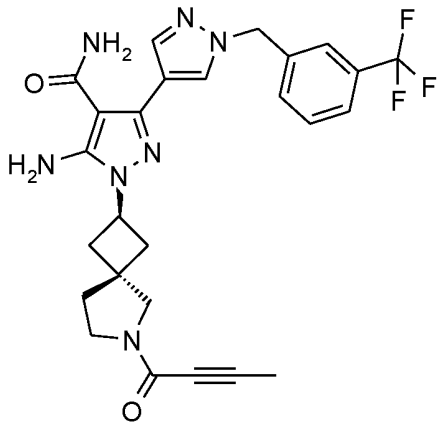
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5 13. Соединение по пункту 1 формулы:



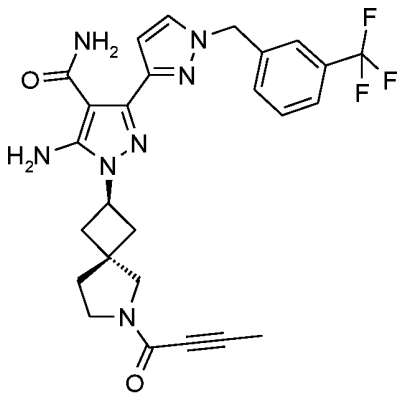
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

14. Соединение по пункту 1 формулы:



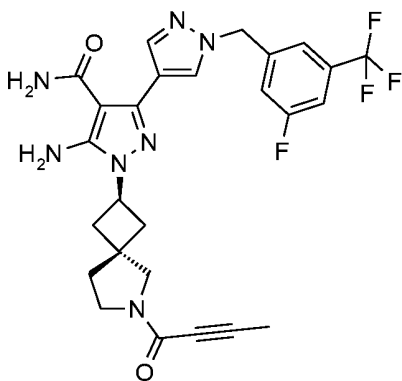
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5 15. Соединение по пункту 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

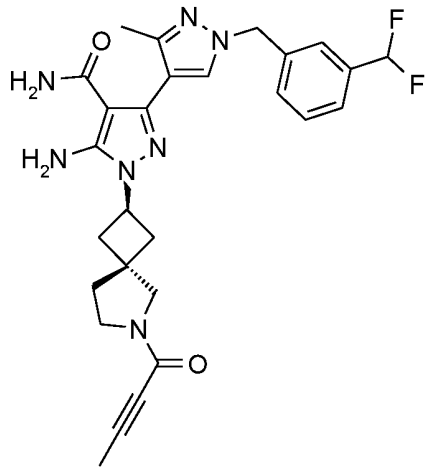
16. Соединение по пункту 1 формулы:



10

или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

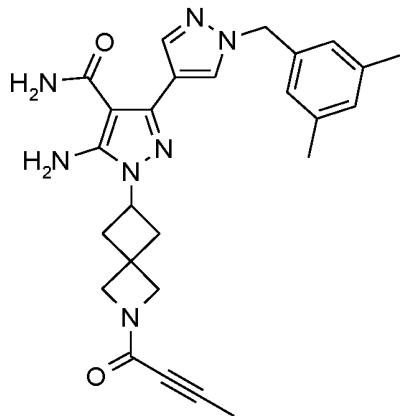
17. Соединение по пункту 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

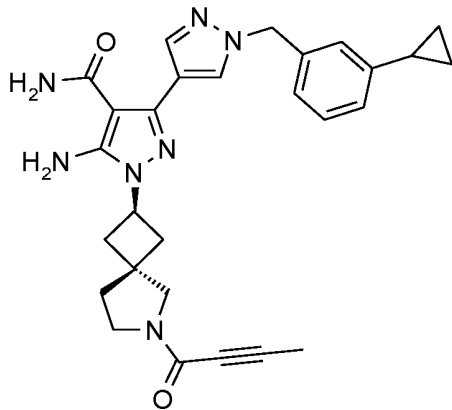
5

18. Соединение по пункту 1 формулы:



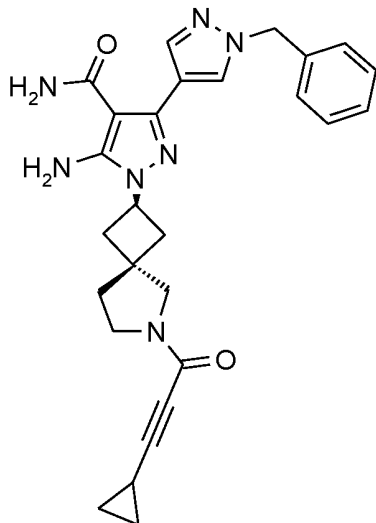
или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

19. Соединение по пункту 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

5 20. Соединение по пункту 1 формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль или гидрат.

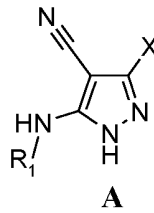
21. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически
10 эффективное количество соединения по любому из пунктов 1-17 или его
фармацевтически приемлемой соли или гидрата.

22. Применение соединения по любому из пунктов 1 - 20 или его
фармацевтически приемлемой соли или гидрата для изготовления лекарственного
15 средства для лечения заболевания, выбранного из ревматоидного артрита,

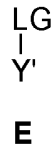
5 системной красной волчанки, волчаночного нефрита, синдрома Шегрена, васкулита, склеродермии, астмы, аллергического ринита, аллергической экземы, В-клеточной лимфомы, рассеянного склероза, ювенильного ревматоидного артрита, ювенильного идиопатического артрита, воспалительного заболевания кишечника, реакции "трансплантат против хозяина", псориатического артрита, анкилозирующего спондилита и увеита.

23. Способ получения соединения по пункту 1, который включает:

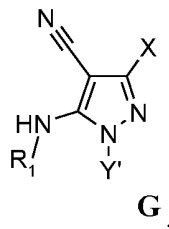
(i) сочетание соединения формулы **A**



с соединением формулы **E**

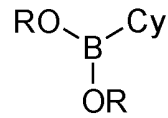


с образованием соединения формулы **G**



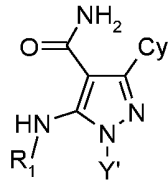
15 где каждый R₁ независимо выбран из водорода или метила; X представляет собой галоген; LG представляет собой уходящую группу; и Y' представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, защищенный защитной группой;

20 (ii) сочетание соединения формулы (I-1) с гетероциклическим сложным бороновым эфиром или кислотой формулы C



С

в присутствии пригодного основания и палладиевого катализатора с последующим гидролизом нитрила до карбоксамида с образованием соединения формулы (II-1)

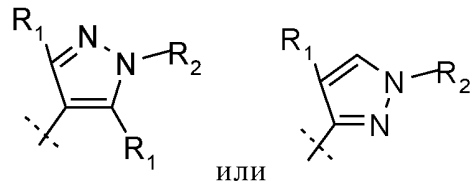


(II-1),

5

где каждая R группа соединения формулы С представляет собой H, алкил, или обе R группы соединены с образованием кольца;

Cy в соединении формулы (II-1) выбран из



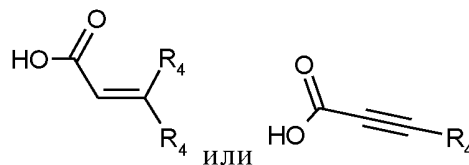
или

;

10 R₂ представляет собой L-Ar, где Ar представляет собой фенил или пиридинил и каждый необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, галоген C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкокси, -CN, галоген C₁₋₄ алкокси или циклоалкила;

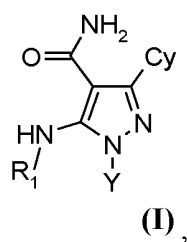
L представляет собой -(CH₂)- или -(CHCH₃)-; и

15 (iii) удаление защиты с защищенного азота соединения формулы (II-1) в кислых условиях и сочетание незащищенного соединения формулы (II-1) с соединением, выбранным из



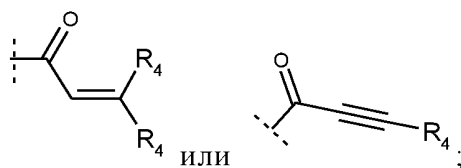
или

с образованием соединения формулы (I)



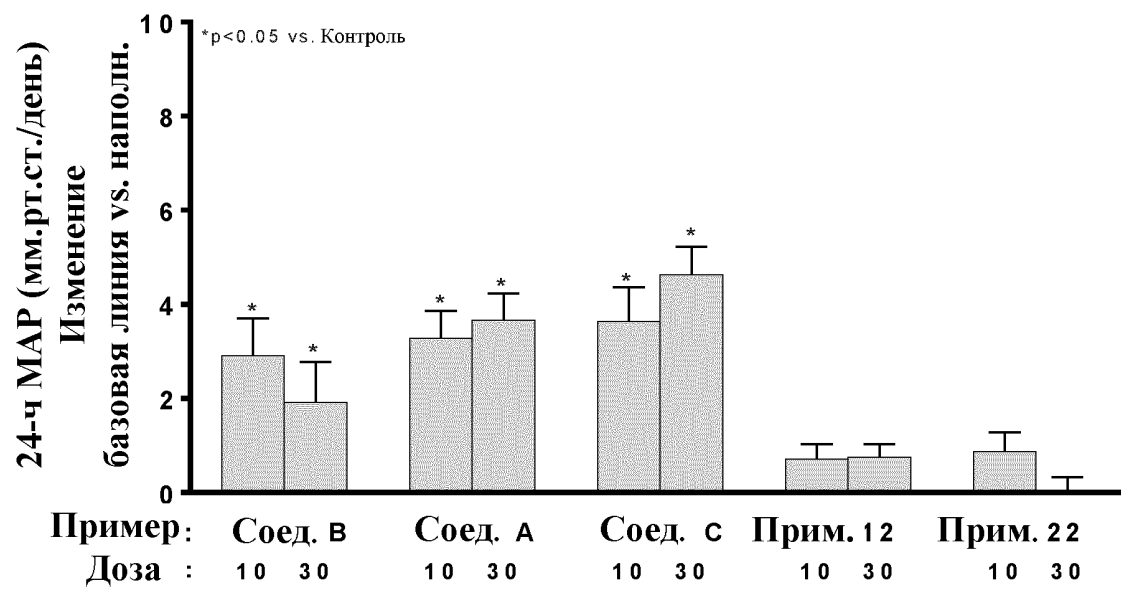
где Y представляет собой C₆-C₈ спироцикл, содержащий 1 кольцевой атом азота, присоединенный к R₃, где

R₃ представляет собой



5

каждый R₄ независимо выбран из водорода, C₁₋₄ алкила или C₃₋₄ циклоалкила; или его фармацевтически приемлемой соли.



ФИГ. 1