

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036058

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.09.21

(21) Номер заявки
201792021

(22) Дата подачи заявки
2016.04.26

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР JAK

(31) 201510213187.8

(32) 2015.04.29

(33) CN

(43) 2018.07.31

(86) PCT/CN2016/080208

(87) WO 2016/173484 2016.11.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

УСИ ФОРЧУН ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД (CN)

(72) Изобретатель:

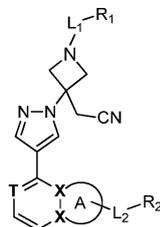
У Хао, Ли Пэн, Мао Вэйвэй, Чэнь
Шухуэй, Ван Фэй, Ли Цзян (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-102985424
CN-A-103987713

(57) Изобретение относится к ингибитору JAK, а именно к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



036058 B1

036058 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к ряду ингибиторов JAK, в частности, к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям.

Уровень техники

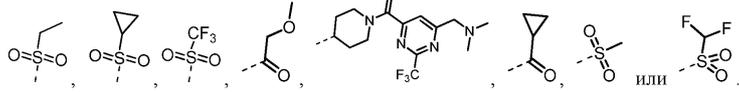
JAK относится к семейству тирозинкиназ, которые участвуют в воспалении, аутоиммунных заболеваниях, пролиферативных заболеваниях, отторжении трансплантата, заболеваниях, связанных с ухудшением обновления хряща, врожденных дефектах хряща и/или заболеваниях, связанных с гиперсекрецией IL6. В настоящем изобретении также предложены способы получения соединений, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, способы предотвращения и/или лечения заболеваний, включающих воспаление, аутоиммунные заболевания, пролиферативные заболевания, отторжение трансплантата, заболевания, связанные с ухудшением обновления хряща, врожденные дефекты хряща и/или заболевания, связанные с гиперсекрецией IL6, путем введения соединения согласно настоящему изобретению.

Янус-киназы (JAK) представляют собой цитоплазматические тирозинкиназы, которые передают цитокиновый сигнал от мембранных рецепторов к транскрипционным факторам STAT. В уровне техники описаны четыре члена семейства JAK: JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. После связывания цитокина с его рецептором члены семейства JAK аутофосфорилируют и/или трансфосфорилируют друг друга, после чего следует фосфорилирование STAT, а затем указанные молекулы мигрируют в ядро для модуляции транскрипции. Передача внутриклеточного сигнала JAK-STAT задействована в сигнальных путях, связанных с интерферонами, большинством интерлейкинов, а также множеством цитокинов и эндокринных факторов, таких как EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

Благодаря исследованию комбинации генетических моделей и низкомолекулярного ингибитора JAK был обнаружен терапевтический потенциал нескольких JAK. Исследование мутации гена JAK2 представляет собой одно из важных достижений в области гематологических исследований в последние годы. В уровне техники описаны миелолипролиферативные заболевания (МЛЗ), включая истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и идиопатический миелофиброз (ИМФ), которые представляют собой злокачественные заболевания, вызванные поражениями группы гемопоэтических стволовых клеток. В 2005 г. исследователями была обнаружена точечная мутация JAK2 (JAK2V617F), характерная для этой группы заболеваний, что привело к новой эре в диагностике и лечении МЛЗ. JAK2V617F представляет собой точечную мутацию, которая возникает в положении экзона v617 в экзоне 14, при которой валин (V) замещен фенилаланином (F). JH1 является киназным доменом в структуре JAK2; при этом Val617 находится в JH2, смежном с псевдокиназным доменом JH1, который связывается с JH1 и ингибирует его активацию. Мутации V617F приводят к тому, что JH2 теряет свойство ингибировать киназную активность JH1, что приводит к устойчивой активации JAK2, что в свою очередь приводит к усиленной пролиферации клеток (Kilpivaara O, Levine RL. JAK2 and MPL mutations in myeloproliferative neoplasms: discovery and science. *Leukemia*. 2008; 22(10): 1813-7). Мутацию JAK2V617F часто выявляют у пациентов с истинной полицитемией, эссенциальной тромбоцитемией и идиопатическим миелофиброзом. По данным аллель-специфической ПЦР было установлено, что частота мутации JAK2V617F у пациентов с истинной полицитемией составляет 90%, а у пациентов с эссенциальной тромбоцитемией и идиопатическим миелофиброзом 50-60% (Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, et al. *Lancet*. 2005; 365 (9464): 1054-61). Причина указанных заболеваний на молекулярном уровне в случаях, когда у пациентов с отсутствием мутации V617F не было обнаружено мутаций JAK2, неясна. В 2007 году у страдающих МЛЗ пациентов с отсутствием мутации JAK2V617F была обнаружена мутация экзона 12. Указанная мутация также может приводить к тому, что JH2 теряет ингибирующее действие в отношении киназной активности JH1, что обеспечивает молекулярные маркеры и генетические механизмы у пациентов с миелолипролиферативными заболеваниями без мутации JAK2V617F (Scott LM, Tong W, Levine RL, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *NEngl J Med* 2007; 356: 459-68). В нормальных физиологических условиях JAK2 опосредует передачу сигналов от различных цитокинов, включая эритропоэтин (EPO), тромбопоэтин (TPO), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, интерлейкин-3 и фактор роста, а также регулирует и способствует клеточной пролиферации. Ген JAK2 играет важную роль в регулировании гемопоэза, а активируемое им семейство STAT представляет собой семейство белков, которые связываются с ДНК. Белки семейства STAT вовлекаются в сигнальный путь фосфорилированной JAK-киназы (сигнальный путь JAK-STAT) и играют роль в регуляции транскрипции. JAK-STAT может напрямую связывать внеклеточные сигналы с регуляцией экспрессии генов, инициировать транскрипцию и экспрессию чувствительных генов, завершать процесс передачи сигнала от рецепторов цитокинов, таких как рецептор эритропоэтина (EPOR) и рецептор тромбопоэтина (MPL/TPOR), что приводит к эффектам пролиферации клеток.

Тофациниб (tofacitinib) представляет собой пан-JAK ингибитор, невысокоспецифический ингибитор JAK2, его структурная формула выглядит следующим образом:

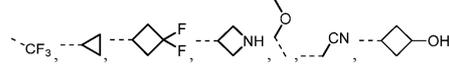
В одном варианте реализации настоящего изобретения R_1-L_1 - представляет собой H,



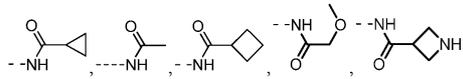
В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой H, NH_2 или представляет собой C_{1-3} алкил, C_{3-6} циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкил-, C_{1-3} алкил-S- C_{1-3} алкил-, C_{1-3} алкил-NH- C_{1-3} алкил-, C_{1-6} гетероалкил, которые необязательно могут быть замещены R, где "гетеро" представляет собой O или N. В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2

представляет собой H, NH_2 или представляет собой Me, , которые необязательно могут быть замещены R.

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2 представляет собой H, NH_2 ,

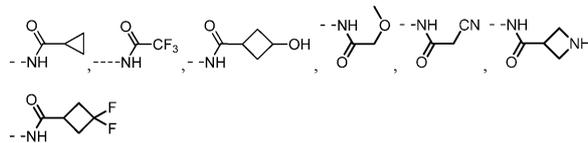


В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2-L_2 - представляет собой H или представляет собой NH_2 ,



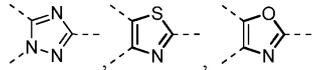
которые необязательно могут быть замещены R' .

В одном варианте реализации настоящего изобретения R_2-L_2 - представляет собой H, NH_2 ,

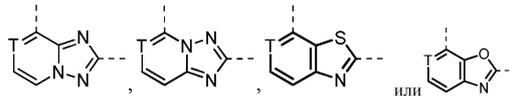


В одном варианте реализации настоящего изобретения кольцо A представляет собой 1,3,4-триазаолил, имидазолил, оксазолил, тиазолил.

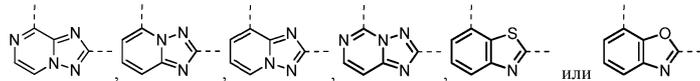
В одном варианте реализации настоящего изобретения, указанное кольцо A представляет собой



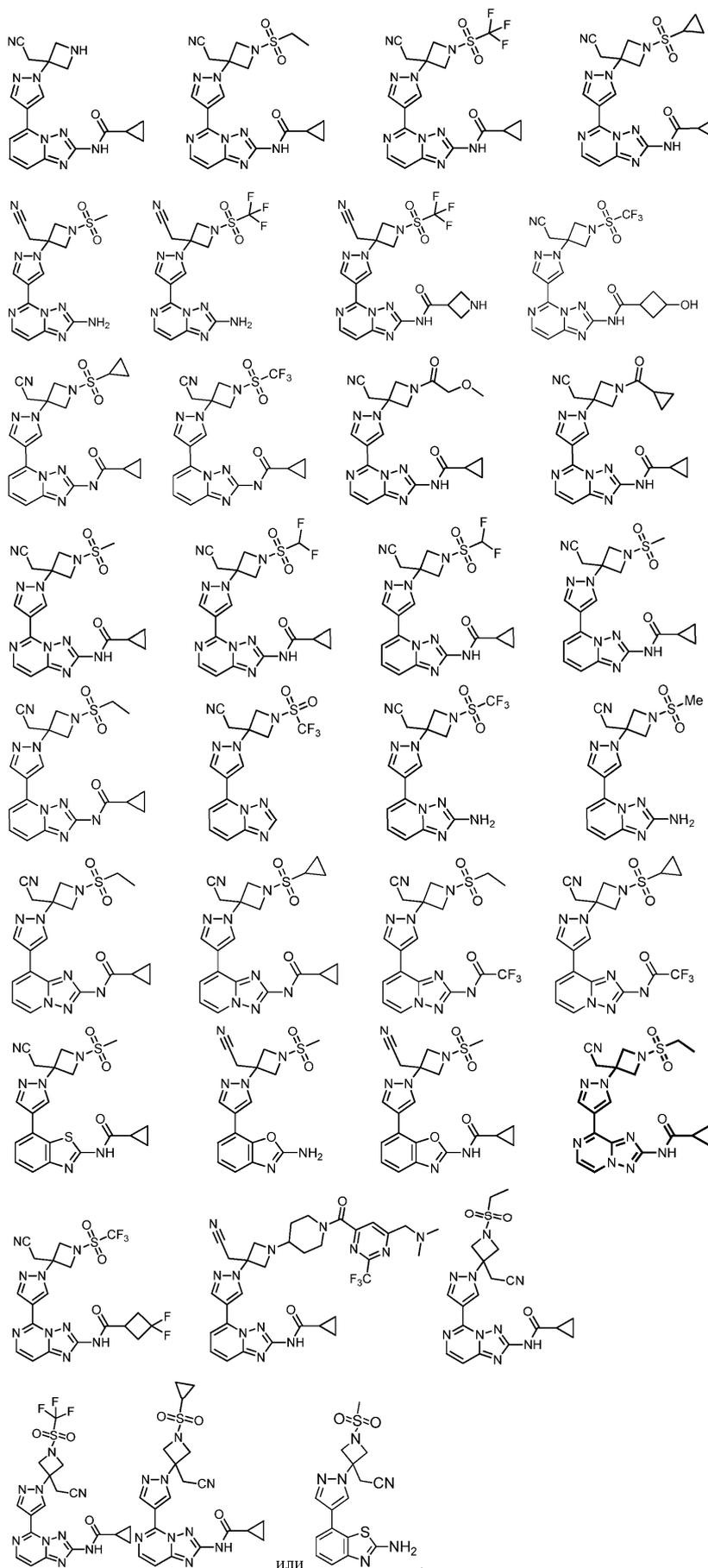
В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная структурная единица представляет собой



В одном варианте реализации настоящего изобретения указанная структурная единица представляет собой



Соединение согласно настоящему изобретению представляет собой



Определения

Следующие термины и фразы, используемые в данном документе имеют следующие значения, если

не указано иное. Конкретный термин или фраза не должны считаться неопределенными или неясными без конкретного определения, но их следует понимать в общем смысле. Если в настоящем документе приведено торговое название, оно предназначено для обозначения его соответствующего товара или его активного ингредиента.

C₁₋₆ выбран из C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ и C₆; C₃₋₇ выбран из C₃, C₄, C₅, C₆ и C₇; 3-7-членный выбран из 3-членного, 4-членного, 5-членного, 6-членного и 7-членного.

В настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем и осложнений и которые обладают разумным соотношением риск/польза.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям соединения согласно настоящему изобретению, которые получают из соединений, имеющих конкретный заместитель согласно настоящему изобретению, с относительно нетоксичными кислотами или основаниями. Когда соединения согласно настоящему изобретению обладают относительно кислотными свойствами, соли присоединения оснований можно получать путем приведения в контакт достаточного количества основания с нейтральной формой указанных соединений как без растворителя, так и в подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований включают соли натрия, лития, кальция, аммония, органического аммония, магния и т.д. Когда соединения согласно настоящему изобретению обладают относительно основными свойствами, соли присоединения кислот можно получать путем приведения в контакт достаточного количества кислоты с нейтральной формой указанных соединений как без растворителя, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, моногидроугольная, фосфорная, моногидрофосфорная, дигидрофосфорная, серная, моногидросерная, йодоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензенсульфоновая, p-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинаты и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т.п. (см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Некоторые определенные соединения согласно настоящему изобретению имеют как основные, так и кислотные свойства, которые позволяют соединениям превращаться в соли присоединения как основания, так и кислоты.

Предпочтительно нейтральные формы указанных соединений можно регенерировать путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм по определенным физическим свойствам, такими как растворимость в полярных растворителях.

Используемый здесь термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано в солевую форму при помощи существующей кислоты или основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли неорганических или органических кислот щелочных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходных соединений, образованных, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, полученные из неорганических или органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, диугольной, угольной, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, этансульфоновой, фумаровой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксикислоты, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионной, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуриновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субациновой, янтарной, сульфаминовой, сульфанильной, серной, таниновой, винной и p-толуолсульфоновой кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению можно синтезировать обычными химическими методами из исходного соединения, содержащего кислотный или основной фрагмент. В целом указанные соли можно получать путем взаимодействия свободных кислых или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси. В целом предпочтительными являются неводные среды, такие как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил.

В дополнение к солевым формам соединения согласно настоящему изобретению также имеют форму пролекарств. Пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, представляют собой та-

кие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях с превращением в соединения согласно настоящему изобретению. Кроме того, пролекарства могут превращаться в соединения согласно настоящему изобретению химическими или биохимическими методами в условиях *in vivo*.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и входят в объем настоящего изобретения.

Определенные соединения по настоящему изобретению содержат асимметричные атомы углерода (оптические центры) или двойные связи. Рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры и индивидуальные изомеры входят в объем настоящего изобретения.

Используемые в настоящем документе графические изображения рацемических, амбискалемических и скалемических или энантимерно чистых соединений взяты из Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Если не указано иное, клины и ломаные линии используются для обозначения абсолютной конфигурации стереоцентра. В тех случаях, когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что в объем настоящего изобретения входят как геометрические изомеры *E*, так и *Z*. Все таутомеры также охватываются настоящим изобретением.

Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах. В объеме настоящего изобретения охвачены все указанные соединения, включая цис- и транс-изомеры, (-) и (+) энантимеры, R- и S- энантимеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемическую смесь, такую как обогащенная смесь либо энантимеров, либо диастереомеров. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкильная группа. В объем настоящего изобретения включены все указанные изомеры, а также их смеси.

Оптически активные R- и S-энантимеры и (D)- и (L)-изомеры можно получать хиральным синтезом или при помощи хиральных реагентов или любыми другими обычными способами. Если требуется энантиомер определенного соединения согласно настоящему изобретению, его можно получить асимметричным синтезом или путем деривации с помощью хирального вспомогательного вещества, где полученную диастереомерную смесь отделяют, а вспомогательную группу отщепляют с получением чистых желаемых энантимеров. Альтернативно, когда молекула содержит основную функциональную группу, такую как аминогруппа или кислотная функциональная группа, такая как карбоксил, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением полученных таким образом диастереомеров средствами разделения, хорошо известными в данной области техники, и с последующим получением чистых энантимеров. Кроме того, разделение энантимеров и диастереомеров обычно можно проводить с использованием хроматографии с хиральной стационарной фазой, возможно в сочетании с методом химической дериватизации (например, получение карбаматов из аминов).

Соединения согласно настоящему изобретению также могут содержать изотопы атомов в пропорциях, отличных от встречающихся в природе, для одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Например, указанные соединения могут быть помечены при помощи радиоактивных изотопов, таких как тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений согласно настоящему изобретению, независимо от того, являются они радиоактивными или нет, входят в объем настоящего изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемые носители" относится к любой среде композиции или среде носителя, способной доставлять эффективное количество активного вещества согласно настоящему изобретению, не мешающей биологической активности указанного активного вещества и не имеющей токсичных побочных эффектов для хозяина или пациента. Репрезентативные носители включают воду, растительные и минеральные масла, кремовую основу, матрицу лосьона, матрицу мази и тому подобное.

Указанные матрицы включают суспендирующие агенты, повышающие клейкость вещества, агенты, усиливающие проникновение через кожу и тому подобное, составы которых хорошо известны специалистам в области косметики или лекарственных средств для наружного применения. Дополнительную информацию о указанных носителях можно найти в публикации "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005)", которая включена в настоящий документ путем ссылки.

Термин "вспомогательное вещество" обычно относится к носителю, разбавителю и/или среде, требуемой для получения эффективной фармацевтической композиции.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" в отношении лекарственного средства или фармакологически активного агента относится к нетоксичному, но достаточному количеству указанного лекарственного средства или агента для обеспечения желаемого эффекта. Для перорального дозирования в настоящем изобретении термин "эффективное количество" активного вещества в композиции означает количество, необходимое для достижения желаемого эффекта при применении в комбинации с другим активным веществом в композиции. Указанное эффективное количество

будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, а также в зависимости от конкретного активного агента. Таким образом, не всегда можно указать точное "эффективное количество". Однако соответствующее "эффективное" количество в любом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области техники исходя из обычных исследований.

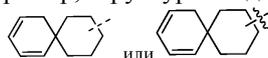
Термины "активный ингредиент", "терапевтический агент", "активное вещество" или "активный агент" означают химическое вещество, которое эффективно при лечении целевого расстройства, заболевания или состояния.

Термин "замещенный" означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме заменены заместителем при условии, что валентность указанного атома является нормальной и что замещение приводит к образованию стабильного соединения. Когда заместитель представляет собой кето (т.е. = O), то замещены два атома водорода. На ароматических фрагментах не присутствуют кетозаместители. Термин "необязательно замещенный" означает, что он может быть замещенным или может быть незамещенным, если не указано иное, тип и количество заместителей могут необязательно выбраны так, чтобы быть реально возможными с химической точки зрения.

Когда какая-либо переменная (например, R) встречается более одного раза в составе или формуле соединения, ее определение в каждом случае является независимым. Так, например, если показано, что группа замещена 0-2 R, тогда указанная группа может быть необязательно замещена при помощи до двух групп R, а R в каждом случае выбирается независимо от определения R. Кроме того, комбинации заместители и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

Когда одна из переменных выбрана из одинарной связи, это обозначает, что две группы, к которым она присоединена, связаны напрямую, например, когда L в A-L-Z представляет собой одинарную связь, структура фактически представляет собой A-Z.

Когда показано, что связь к заместителю пересекает связь, связывающую два атома в кольце, тогда такой заместитель может быть связан с любым атомом в кольце. Когда заместитель указан без указания атома, через который указанный заместитель связан с остальной частью соединения указанной формулы, тогда указанный заместитель может быть связан через любой атом в указанном заместителе. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к получению стабильных соединений. Например, структурная единица



указывает, что она может быть замещена в любом положении на циклогексильной группе или в циклогексадиеновой группе.

Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов в целом называются "алкильными заместителями", и они могут представлять собой одну или более из следующих групп, выбранных из следующих, но не ограничиваясь ими: -R', -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', галоген, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR''R''R''')=NR''', NR''''C(NR''R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂ и фтор(C₁-C₄)алкил в количестве, варьирующем от нуля до (2m'+1), где m' представляет собой общее количество атомов углерода в указанном радикале. R', R'', R''', R'''' и R''''', каждый, предпочтительно независимо относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному арилу, например арилу, замещенному 1-3 галогенами, замещенной или незамещенной алкильной, алкокси- или тиоалкоксигруппе или арилалкильным группам. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит более одной группы R, например, каждая из групп R независимо выбрана так, как выбрана каждая из групп R', R'', R''', R'''' и R'''''' в случаях, когда присутствует более одной из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, их можно объединить с указанным атомом азота с образованием 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, подразумевается, что -NR'R'' включает, но не ограничивается ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалист в данной области техники поймет, что термин "алкил" включает группы, содержащие атомы углерода, связанные с группами, отличными от групп водорода, такие как галогеналкил (например, -CF₃ и -CH₂CF₃) и ацил (например, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ и т.п.).

Подобно заместителям, описанным для алкильного радикала, арильные заместители и гетероарильные заместители обычно называются "арильными заместителями" и выбраны, например, из -R', -OR', -NR'R'', -SR', -галогена, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR''C(O)NR''R''', -NR''''C(O)₂R', -NR''''-C(NR''R''R''')=NR''', NR''''C(NR''R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, фтор(C₁-C₄)алкокси и фтор(C₁-C₄)алкила, в количестве от нуля до общего количества открытых валентностей в системе ароматических колец; и где R', R'', R''', R'''' и R'''''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение согласно настоящему изобретению содержит более одной группы R, например, каждая из групп R независимо выбрана так, как выбрана каждая из групп R',

R", R"', R'''' и R''''' в случаях, когда присутствует более одной из этих групп.

Если не указано иное, два арильных заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо выбраны из $-NR-$, $-O-$, $CRR'-$ или одинарной связи, а q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, а r представляет собой целое число от 1 до 4. Необязательно одна из одинарных связей образовавшегося таким образом нового кольца может быть заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на соседних атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены на заместитель формулы $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, а X представляет собой $-O-$, $NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместитель R, R', R'' и R''' предпочтительно независимо выбран из водорода или замещенного или незамещенного (C₁-C₆)алкила.

Термины "галоген" или "галоген" самостоятельно или как часть другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме того, термины, такие как "галогеналкил", включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "галоген(C₁-C₄) алкил" включает, но не ограничивается ими, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Примеры галогеналкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, трихлорметил, пентафторэтил и пентахлорэтил. Термин "алкокси" относится к алкильной группе, как определено выше, с указанным числом атомов углерода, прикрепленной через кислородный мостик. C₁₋₆алкокси включает C₁ алкокси, C₂ алкокси, C₃ алкокси, C₄ алкокси, C₅ алкокси и C₆ алкокси. Примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, с-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси и с-пентокси. Термин "циклоалкил" включает насыщенные кольцевые группы, такие как циклопропил, циклобутил или циклопентил. C₃₋₇циклоалкил включает C₃ циклоалкил, C₄ циклоалкил, C₅ циклоалкил, C₆ циклоалкил и C₇ циклоалкил. Термин "алкенил" включает углеводородные цепи линейной или разветвленной конфигурации с одной или более двойными связями углерод-углерод, которые могут быть расположены в любой стабильной точке вдоль цепи, например, этенил и пропенил.

Используемые в настоящем документе термины "галоген" или "галоген" относятся к фтору, хлору, бром и йоду.

Если не указано иное, термин "гетеро" означает гетероатом или гетероатомный радикал (то есть, атомный радикал, содержащий гетероатом), включая атомы, отличные от углерода (C) и водорода (H), и атомный радикал, содержащий указанные гетероатомы, например, включая кислород (O), азот (N), серу (S), кремний (Si), германий (Ge), алюминий (Al), бор (B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(C=O)-$, $-S(=O)$, $-S(=O)_2-$ и необязательно замещенные $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$ или $-S(=O)N(H)-$.

Если не указано иначе, термин "цикло" относится к замещенному или незамещенному циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкенилу, циклоалкинилу, гетероциклоалкинилу, арилу или гетероарилу. Кольцо включает моноциклическое кольцо, бициклическое кольцо, спиро- или кольцо с внутренним мостиком. Количество атомов в кольце обычно определяется в виде количества членов в кольце, например термин "5-7-членное кольцо" относится к структуре из от 5 до 7 атомов. Если не указано иное, кольцо необязательно содержит от 1 до 3 гетероатомов. Таким образом, термин "5-7-членное кольцо" включает такие, как фенил, пиридил и пиперидинил. С другой стороны, термин "5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо" включает пиридил и пиперидинил, но не включает фенил. Термин "цикло" также включает циклическую систему, содержащую по меньшей мере одно кольцо, при этом каждый "цикло" независимо соответствует определению, приведенному выше.

Если не указано иное, термин "гетероцикл" или "гетероциклическая группа" обозначает стабильное моноциклическое или бициклическое или трициклическое кольцо, включая гетероатом или гетероатомный радикал, которое является насыщенным, частично ненасыщенным или полностью ненасыщенным (ароматическим) и которое состоит из атомов углерода и из 1, 2, 3 или 4 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S; включая любую бициклическую группу, в которой любое из вышеуказанных гетероциклических колец конденсировано с бензольным кольцом. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (NO и S(O)_p). Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть, N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определенные в настоящем документе). Указанное гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры. Описанное в настоящем документе гетероциклическое кольцо может быть замещено при атоме углерода или азота, если полученное соединение является стабильным. Азот в гетероцикле может быть необязательно кватернизирован. Предпочтительно, когда общее число атомов S и O в гетероцикле превышает 1, то указанные гетероатомы не смежны друг с другом. Предпочтительно общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. Используемый в настоящем документе термин "ароматическая гетероциклическая система" или "гетероарильная группа" обозначает стабильное 5-, 6-, 7-членное моноциклическое или бициклическое или 10-членное бициклическое гетероциклическое ароматическое кольцо, и которое состоит из атомов углерода и 1, 2, 3 или 4 циклических гетероатомов, независимо выбран-

ных из группы, состоящей из N, O и S. Атом азота может быть замещенным или незамещенным (то есть N или NR, где R представляет собой H или другие заместители, определенные в настоящем документе). Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены (NO и S(O)_p). Стоит отметить, что общее число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более 1. В определение гетероцикла также входят кольца с внутренним мостиком. Кольцо с внутренним мостиком образуется, когда один или более атомов (то есть C, O, N или S) связывают два несмежных атома углерода или азота. Предпочтительные мостики включают, но не ограничиваются ими, один атом углерода, два атома углерода, один атом азота, два атома азота и группу углерод-азот. Стоит отметить, что мостик всегда преобразует моноциклическое кольцо в трициклическое кольцо. В кольце с внутренним мостиком заместители, указанные для кольца, также могут присутствовать на мостике.

Примеры гетероциклических соединений включают, но не ограничиваются ими: акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензоксазолинил, бензтиазолинил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолил, карбазолил, 4aH-карбазолил, карболинил, хроменил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индоленил, индоленил, 3H-индолил, изатиноил, изобензофуранил, пиранил, изоиндолил, изоиндолинил, индолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, оксагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксадиазолинил, оксазолил, изооксазолил, гидроксииндолил, пиримидил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, бензоксантинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуранил, пиранил, пиазинил, пиазолидинил, пиазолинил, пиазолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимизадол, пиридопиазол, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, пиазолил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, изотиазолотиенил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил и ксантенил. Также включены конденсированные кольца и спиросоединения.

Термин "гидрокарбил" или определенный им термин (такой как алкил, алкенил, алкинил, фенил и тому подобное) сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, неразветвленную или разветвленную цепь, или циклический углеводородный радикал или их комбинацию, которые могут быть полностью насыщенными, моно- или полиненасыщенными и могут быть моно-, ди- или полизамещенными и могут быть одновалентными (такими как метил), двухвалентными (такими как метилен) или мнововалентными (такими как метенил), и могут включать ди- и мнововалентные радикалы, содержащие обозначенное количество атомов углерода (т.е. C₁-C₁₀ обозначает от одного до десяти атомов углерода). "Гидрокарбил" включает, но не ограничивается ими, алифатический и ароматический углеводород. Алифатический углеводород включает неразветвленный и циклический углеводород, который конкретно включает, но не ограничивается ими, алкил, алкенил, алкинил. Ароматический углеводород включает, но не ограничивается ими, 6-12-членный ароматический углеводород, такой как фенил, нафтил и тому подобное. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения термин "гидрокарбил" означает радикал с неразветвленной или разветвленной цепью или их комбинацию, который может быть полностью насыщенным, моно- или полиненасыщенным и может включать ди- и мнововалентные радикалы. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, изобутил, циклогексил, (циклогексил)метил, циклопропилметил, гомологи и изомеры n-пентила, n-гексила, n-гептила, n-октила и т.п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, содержащую одну или более двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, бутенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры.

Если не указано иное, термин "гетерогидрокарбил" или определенный им термин (такой как гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, гетерофенил и т.п.) сам по себе или в комбинации с другим термином означает стабильный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью или циклический углеводородный радикал или их комбинации, состоящий из ряда атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения термин "гетероалкил" сам по себе или в комбинации с другим термином означает стабильный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью или циклический углеводородный радикал или их комбинации, состоящий из ряда атомов углерода и по меньшей мере одного гетероатома. В типичном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероатом выбран из группы, состоящей из B, O, N и S, и где атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Указанный гетероатом или гетероатомный радикал может быть расположен при любом внутреннем положении гетероалкильной группы (в том числе в положении,

при котором гидрокарбильная группа присоединена к остальной части молекулы). Примеры включают, но не ограничиваются ими, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. До двух гетероатомов могут быть последовательными, например $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

Если не указано иное, термины "алкокси", "алкиламино" и "алкилтио" (или тиоалкокси) используются в своем общепринятом смысле и относятся к алкильным группам, присоединенным к остальной части молекулы через атом кислорода, аминогруппу или атом серы соответственно.

Если не указано иное, термины "циклогидрокарбил" и "гетероциклогидрокарбил" или определенный им термин (такой как арил, гетероарил, циклоалкил, гетероциклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкенил, циклоалкинил, гетероциклоалкинил и т.п.) сами по себе или в сочетании с другими терминами представляют собой циклические варианты "гидрокарбила" и "гетерогидрокарбила" соответственно. Кроме того, для гетерогидрокарбила или гетероциклогидрокарбила (такого как гетероалкил, гетероциклоалкил) гетероатом может занимать положение, при котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Неограничивающие примеры гетероциклических радикалов включают 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-индол-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п.

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенный, ароматический, углеводородный заместитель, который может быть моно-, ди- или полизамещенным и может быть моновалентным, двухвалентным или многовалентным и который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (например, от 1 до 3 колец, причем по меньшей мере одно кольцо является ароматическим), которые конденсированы вместе или связаны ковалентно. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), содержащим от одного до четырех гетероатомов. В примерном варианте реализации настоящего изобретения указанный гетероатом выбран из группы, состоящей из В, N, O и S, где указанные атомы азота и серы необязательно могут быть окислены, а указанный гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через гетероатом. Неограничивающие примеры арильных или гетероарильных групп включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуридил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил.

Термин "арил" при использовании в сочетании с другими терминами (например, арилокси, арилтиокси, арилалкил) включает как арильные, так и гетероарильные кольца, как определено выше. Таким образом, термин "арилалкил" включает такие радикалы, в которых арильная группа присоединена к алкильной группе (например, бензил, фенетил, пиридилметил и т.п.), включая такие алкильные группы, в которых атом углерода (например, метиленовая группа) заменена, например, атомом кислорода (например, феноксиметил, 2-пиридилоксиметил, 3-(1-нафтилокси)пропил и т.п.).

Термин "уходящая группа" обозначает функциональную группу или атом, которые могут быть вытеснены функциональной группой или атомом посредством реакции замещения, такой как реакция нуклеофильного замещения. В качестве примера, представительные уходящие группы включают трифторметансульфонат; хлор, бром и йод; сульфоновые сложноэфирные группы, такие как мезилат, тозилат, брозилат, п-толуолсульфонат и т.п.; и ацилоксигруппы, такие как ацетокси, трифторацетокси и т.п.

Термин "защитные группы" включает, но не ограничивается ими, "аминозащитную группу", "гидроксилзащитную группу" и "тиолзащитную группу". Термин "аминозащитная группа" обозначает защитную группу, подходящую для предотвращения указанных реакций в положении N аминоксигруппы. Типичные аминозащитные группы включают, но не ограничиваясь ими, формил; ацил, например, алканил, такой как ацетил, трихлорацетил или трифторацетил; алкоксикарбонил, такой как трет-бутоксикарбонил (Boc); арилметоксикарбонил, такой как бензилоксикарбонил (Cbz), 9-фторенилметоксикарбонил (Fmoc), арилметил, такой как бензил (Bn), тритил (Tr), 1,1-ди(4'-метоксифенил)метил; силлил, такой как триметилсиллил (TMS), трет-бутилдиметилсиллил (TBS) и т.п. Термин "гидроксилзащитная группа" обозначает защитную группу, подходящую для предотвращения указанных реакций в карбоксильной группе. Типичные гидроксилзащитные группы включают, но не ограничиваются ими, алкил, такой как метил, этил и трет-бутил; ацил, например, алканил, такой как ацетил; арилметил, такой как бензил (Bn), п-метоксибензил (PMB), 9-фторенилметил (Fm), бензгидрил (дифенилметил, DPM); силлил, такой как триметилсиллил (TMS), трет-бутилдиметилсиллил (TBS) и т.п.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получать посредством ряда синтетических методов, хорошо известных специалистам в данной области техники. Указанные способы включают конкретные варианты реализации, описанные ниже; варианты реализации, представляющие собой комбинации следующих ниже вариантов реализации с другими способами химического синтеза; и замеще-

ние на те же самые методы, хорошо известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты реализации включают, но не ограничиваются ими, примеры настоящего изобретения.

Растворители, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными. В настоящем изобретении используются следующие аббревиатуры: аq. обозначает воду; HATU обозначает O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат, EDC обозначает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида; "экв." обозначает эквивалент, эквивалентное количество; CDI обозначает карбонилдиимидазол; ДХМ обозначает дихлорметилен; РЕ обозначает петролейный эфир; DIAD обозначает диизопропилазодикарбоксилат; ДМФА обозначает N,N-диметилформамид; ДМСО обозначает диметилсульфоксид; EtOAc обозначает этилацетат; EtOH обозначает этанол; MeOH обозначает метанол; CBz обозначает бензилоксикарбонил и представляет собой аминозащитную группу; Boc обозначает трет-бутоксикарбонил и представляет собой аминозащитную группу; HOAc обозначает уксусную кислоту; NaCNBH₃ обозначает цианоборгидрид натрия; комн. темп. обозначает комнатную температуру; O/N обозначает "в течение ночи"; ТГФ обозначает тетрагидрофуран; Boc₂O обозначает ди-трет-бутилдикарбонат; ТФК обозначает трифторуксусную кислоту; DIPEA обозначает диизопропилэтиламин; TsOH обозначает п-толуолсульфоновую кислоту; NFSI обозначает N-фтор-N-(бензолсульфонил)бензолсульфонамид; NCS обозначает 1-хлорпирролидин-2,5-дион; n-Bu₄NF обозначает фторид тетрабутиламмония; iPrOH обозначает 2-пропанол; т.пл. обозначает точку плавления; LDA обозначает диизопропиламид лития, MsCl обозначает метилсульфонилхлорид; ТГФ обозначает тетрагидрофуран; Pd(dppf)Cl₂ обозначает [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); DBU обозначает 1,8-диазабисцикло-ундец-7-ен; ТФК обозначает трифторуксусную кислоту; EtOAc или EA обозначают этилацетат; EDCI обозначает гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этил карбодиимида; DMAP обозначает 4-диметиламинопиридин; DIEA обозначает диизопропиламин; MTBE обозначает метил-трет-бутиловый эфир; VnBr обозначает бензилбромид; DAST обозначает диэтиламиносульфатфторид.

Названия соединений даны вручную или при помощи программного обеспечения ChemDraw®, а коммерчески доступные соединения используются под тем названием, которое приведено в каталоге поставщика.

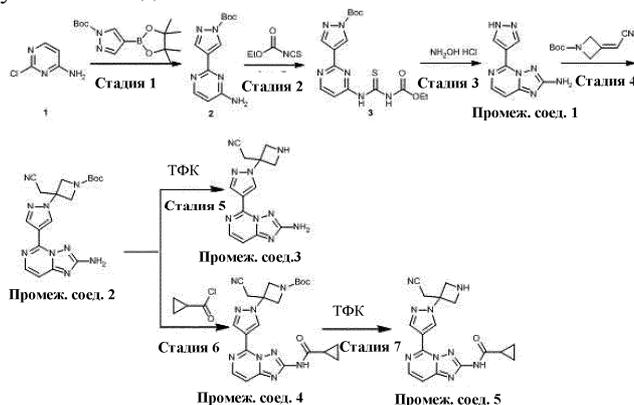
Преимущества

Селективность соединений согласно настоящему изобретению к JAK2 превышает селективность тофациниба.

Подробное описание вариантов реализации изобретения

Получение промежуточных соединений

Получение промежуточных соединений 1-5



Стадия 1: Получение трет-бутил 4-(4-амидопиримидинил-2-ил)пиразол-1-карбоксилата (2)

2-хлор-4-аминопиримидин (3,0 г, 23,2 ммоль), трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоновый эфир (8,2 г, 27,8 ммоль) и карбонат калия (9,6 г, 69,5 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, представляющем собой диоксан (30 мл) и воду (5 мл). Затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (1,7 г, 2,3 ммоль). Смесь вакуумировали и продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C на масляной бане в течение 2 ч в защитной атмосфере азота, завершение реакции отслеживали и определяли с помощью ТСХ. После охлаждения указанную смесь фильтровали через диатомовую землю и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл) и тетрагидрофураном (100 мл). Фильтрат сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом = 2/1 ~ 1/1) с получением трет-бутил 4-(4-амидопиримидинил-2-ил)пиразол-1-карбоксилата (4,50 г, выход 59,49%) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (d, J=5,8 Гц, 1H), 6,92 (шир. s., 2H), 6,30 (d, J=5,8 Гц, 1H), 1,58 (s, 9H). МС (ESI). Рассчитано для C₁₂H₁₅N₅O₂ [M+H]⁺ 262, обнаружено 262.

Стадия 2: Получение трет-бутил 4-(4-(3-(этоксикарбонил)тиомочевина)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (3)

К трет-бутил 4-(4-аминопиримидинил-2-ил)пиразол-1-карбоксилату (4,0 г, 15,3 ммоль), растворенному в растворе тетрагидрофурана (40 мл) и дихлорметана (40 мл), добавляли этоксикарбонил изотиоцианат (4,0 г, 30,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 70°C и перемешивали в течение 16 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом = 10:1~2:1) с получением трет-бутил 4-(4-(3-(этоксикарбонил)тиомочевина)пиримидинил-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата (4,00 г, выход 63,25%) в виде бледно-желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,49 (шир. s., 1Н), 12,16 (шир. s., 1Н), 8,78 (d, J=5,8 Гц, 1Н), 8,72 (s, 1Н), 8,32 (s, 1Н), 8,22 (шир. s., 1Н), 4,27 (q, J=7,1 Гц, 2Н), 1,62 (s, 9Н), 1,30 (t, J=7,2 Гц, 3Н). МС (ESI) Рассчитано для C₁₆H₂₀N₆O₄S [M+H]⁺ 393, обнаружено 393.

Стадия 3: Получение 5-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (промежуточное соединение 1)

К гидроксилamina гидрохлориду (3,5 г, 50,9 ммоль), растворенному в растворе метанола (50 мл) и этанола (50 мл), добавляли DIEA (4,0 г, 30,6 ммоль). После перемешивания полученного мутного раствора при 26°C в течение 1 ч добавляли трет-бутил 4-(4-(3-(этоксикарбонил)тиомочевина)пиримидин-2-ил)-1Н-пиразол-1-карбоксилата. Затем указанную реакционную смесь нагревали до 90°C для нагревания с обратным холодильником в течение 3 ч, по ТСХ отслеживали, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли воду (20 мл). Полученный осадок фильтровали, собирали и сушили в вакууме с получением 5-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-амин (1,7 г, выход 82,9%) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,53 (шир. s., 1Н), 8,87 (шир. s., 1Н), 8,47 (шир. s., 1Н), 8,10 (d, J=6,0 Гц, 1Н), 7,23 (d, J=6,0 Гц, 1Н), 6,50 (s, 2Н). МС (ESI) Рассчитано для C₈H₇N₇ [M+H]⁺ 202, обнаружено 202.

Стадия 4: Получение трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 2)

К промежуточному соединению 1 (500 мг, 2,5 ммоль), слегка растворенному в суспензии ацетонитрила (10 мл) добавляли трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (600 мг, 3,1 ммоль) и DBU (756 мг, 4,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена, указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом = 1:1-1: 3) с получением трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (800 мг, выход 81,3%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,03 (s, 1Н), 8,64 (s, 1Н), 8,17 (d, J = 6,0 Гц, 1Н), 7,24 (d, J = 6,0 Гц, 1Н), 4,83 (s, 2Н), 4,57 (d, J = 9,8 Гц, 2Н), 4,33 (d, J = 9,8 Гц, 2Н), 3,36 (s, 2Н), 1,49 (s, 9Н). МС (ESI) Рассчитано для C₁₈H₂₁N₉O₂ [M+H]⁺ 396, обнаружено 396.

Стадия 5: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]циклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (промежуточное соединение 3)

К промежуточному соединению 2 (500 мл, 1,3 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (4 мл) при 15°C и при этой температуре смесь перемешивали и проводили взаимодействие в течение 3 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]циклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (515 мг, выход 99,9%, соль ТФК) в виде твердого вещества коричневого цвета. МС (ESI) Рассчитано для C₁₃H₁₃N₉ [M+H]⁺ 296, обнаружено 296.

Стадия 6: Получение трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-2-(циклопропилкарбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 4)

К трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилату (400 мг, 1,0 ммоль), слегка растворенному в мутном растворе ацетонитрила (8 мл), добавляли хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (317 мг, 3,0 ммоль) и триэтиламин (307 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, согласно ЖХ/МС, был образован дизамещенный продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли метиламин в этанольном растворе (27% ~ 32%, 3 мл) и перемешивали при 26°C в течение 0,5 ч. Согласно ЖХМС был образован монозамещенный целевой продукт. Указанную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом = 1:1 ~ 1:3) с получением трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-2-(циклопропилкарбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (420 мг, выход 89,7%) в

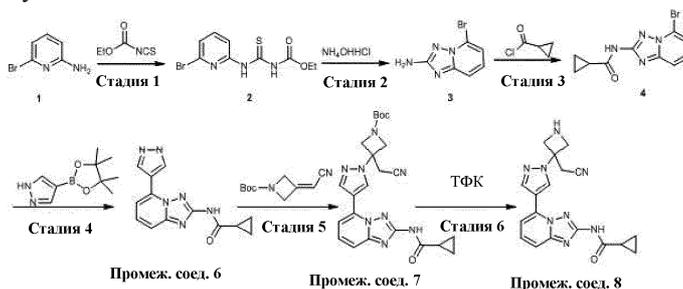
виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 9,31$ (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,28 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,42 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,58 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 4,34 (d, $J=9,5$ Гц, 2H), 3,37 (s, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,31-1,22 (m, 3H), 1,03 (qd, $J=3,7, 7,4$ Гц, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_9\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464, обнаружено 464.

Стадия 7: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (промежуточное соединение 5)

К 3-(цианометил)-3-[4-2-(циклопропилкарбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилату (220 мг, 474,7 мкмоль), растворенному в дихлорметане (8 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 2 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (280 мг, неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 364, обнаружено 364.

Получение промежуточных соединений 6-8



Стадия 1: Получение этил-N-[(6-бром-2-пиридил)тиокарбамоил]карбаминовой кислоты (2)

К 6-бромпиридин-2-амину (30 мг, 173,4 моль), растворенному в дихлорметане (400 мл), добавляли по каплям этилизоотиоцианат (25,0 г, 190,7 моль) и взаимодействие проводили при 25°C в течение 16 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток перемешивали, используя 200 мл петролейного эфира, в течение 30 мин, затем фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили с получением этил-N-[(6-бром-2-пиридил)тиокарбамоил]карбаминовой кислоты (51 г, выход 96,7%) в виде твердого вещества бледно-красного цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 12,17$ (s, 1H), 11,66 (шир. s., 1H), 8,65 (d, $J=7,54$ Гц, 1H), 7,82 (t, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=7,78$ Гц, 1H), 4,22 (q, $J=7,18$ Гц, 2H), 1,25 (t, $J=7,16$ Гц, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304, обнаружено 304.

Стадия 2: Получение 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (3)

В смешанном растворителе из этанола (500 мл) и метанола (500 мл) растворяли гидросиламина гидроксилат (35,2 г, 503,1 моль) и диизопропилэтиламин (54,1 г, 419,3 моль). После перемешивания при 25°C в течение 1 ч добавляли этил-N-[(6-бром-2-пиридил)тиокарбамоил]карбаминовую кислоту (51,0 г, 167,7 моль) и три раза продували азотом. Указанную реакционную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 3 ч, а затем охлаждали. После завершения реакции по ТСХ указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток перемешивали, используя 500 мл воды, в течение 10 мин, затем фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили с получением 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амин (32 г, выход 85,1%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 7,30 - 7,39 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 6,78, 1,76$ Гц, 1H), 6,27 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 215, обнаружено 215.

Стадия 3: Получение N-(5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропилкарбоксамид (4)

К 5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амину (15,00 г, 70,41 моль) и триэтиламину (21,4 г, 211,2 моль), растворенному в ацетонитриле (150 мл), добавляли по каплям хлорид циклопропанкарбонной кислоты (8,8 г, 84,5 моль) при 0°C . После добавления указанную смесь нагревали до комнатной температуры для реакции в течение 16 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в спиртовом растворе метиламина (150 мл), нагревали до 80°C для реакции в течение 1 ч, охлаждали, дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смешанном растворе воды (100 мл) и этилацетата (200 мл), слои разделяли и экстрагировали. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат дистиллировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир = 0~70%) с получением N-(5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина-2-ил) циклопропилкарбоксамид (7,2 г, выход 56,64%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 11,20$ (шир. s., 1H), 7,68 - 7,73 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,46 - 7,51 (m, 1H), 1,96 - 2,09 (m, 1H), 0,82 (d, $J = 6,28$ Гц, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282, обнаружено 282.

Стадия 4: Получение N-[5-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (промежуточное соединение 6)

К N-(5-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамиду (3,0 мг, 10,67 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолу (2,4 г, 12,9 ммоль) и карбонату калия (3,7 г, 26,7 ммоль), растворенным в смешанном растворе диоксана (30 мл) и воде (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (260 мг) в атмосфере азота.

Полученную в результате смесь нагревали до температуры 110°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. После того, как ТСХ показала, что исходное сырье полностью прореагировало, указанную реакционную смесь фильтровали. Фильтрат промывали водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл \times 3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат дистиллировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир = 50~100%) с получением N-[5-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина-2-ил]циклопропилкарбоксамид (2,1 г, выход 62,4%) в виде твердого вещества серого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 13,37$ (шир. s., 1H), 11,15 (шир. s., 1H), 8,96 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,57-7,72 (m, 2H), 7,51 (d, $J = 8,28$ Гц, 1H), 2,06 (шир. s., 1H), 0,78-0,91 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 269, обнаружено 269.

Стадия 5: Получение трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-[2-(циклопропил карбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксил ата (промежуточное соединение 7)

К N-[5-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамиду (200 мг, 745,5 мкмоль), трет-бутилу 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилату (144,8 мг, 745,5 мкмоль), растворенным в ацетонитриле (5 мл), добавляли DBU (340,49 мг, 2,3 ммоль) и проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала, что исходное сырье полностью прореагировало, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в смешанном растворе воды (20 мл) и этилацетата (20 мл), слои разделяли и экстрагировали. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат дистиллировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ТСХ (чистый этилацетат) с получением трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-[2-(циклопропилкарбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (170 мг, выход 44,4%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. МС (ESI)

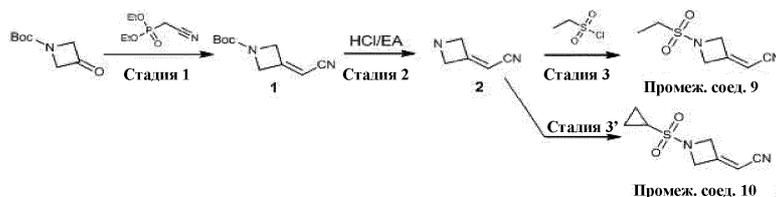
Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 463, обнаружено 463.

Стадия 6: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (промежуточное соединение 8) (WX00)

К трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-[2-(циклопропилкарбониламино)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилату (150 мг, 324,3 мкмоль), растворенному в 5 мл дихлорметана (5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре для реакции в течение 2 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция полностью завершена, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (100 мг) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 11,16$ (шир. s., 1H), 9,18 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,75 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 1H), 4,00 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,71 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,13 (шир. s., 1H), 0,95 - 0,81 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363, обнаружено 363.

Получение промежуточного соединения 9



Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (1)

При охлаждении на ледяной бане к гидриду натрия (1,2 г, 30,7 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли по каплям цианометилдиэтилфосфит (5,7 г, 32,1 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 1 ч, затем охлаждали до 0°C . Затем по каплям в течение 1 ч добавляли трет-бутил 3-азетидинон-1-карбонат (5,0 г, 29,2 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. После

завершения реакции указанную реакционную смесь гасили водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили с безводным сульфатом натрия с получением неочищенного продукта, представляющего собой трет-бутил 3-(цианометил)азетин-1-карбоната (5,2 г, выход 78,0%) в виде твердого вещества желтого цвета, неочищенный продукт был непосредственно использован на следующей стадии без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) $\delta = 5,38$ (t, $J=2,5$ Гц, 1H), 4,73 - 4,68 (m, 2H), 4,61 (td, $J = 2,4, 4,3$ Гц, 2H), 1,45 (s, 9H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 195, обнаружено 195.

Стадия 2: Получение 2-(азетин-3-ил)метилцианида (2)

Трет-бутил 3-(цианометил)азетин-1-карбонат (5,2 г, 26,8 ммоль) вымачивали с небольшим количеством этилацетата (5 мл). После тщательного перемешивания добавляли гидрохлорид этилацетат (150 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 ч. После того, как ТСХ показала, что реакция завершена (петролейный эфир/этилацетат = 5: 1), полученную желтую суспензию фильтровали. Полученное твердое вещество промывали небольшим количеством холодного этилацетата (5 мл \times 2) и сушили в вакууме с получением 2-(азетин-3-ил)метилцианида (2,8 г, выход 80,0%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) $\delta = 5,69$ -5,65 (m, 1H), 4,95 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 4,88 (шир. s., 2H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 95, обнаружено 95.

Стадия 3: Получение 2-(1-(этилсульфонил)азетин-3-ил)метилцианида (промежуточное соединение 9)

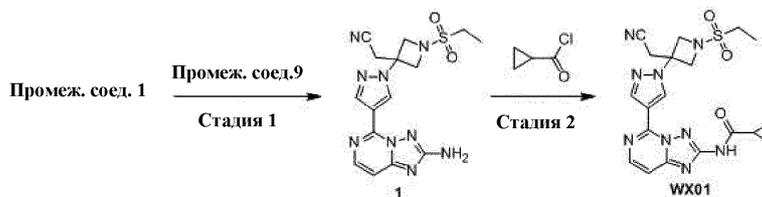
К раствору 2-(азетин-3-ил)метилцианида (2,8 г, 21,4 ммоль) и DIPEA (8,3 г, 64,3 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли по каплям этансульфонилхлорид (4,1 г, 32,1 ммоль) при 0°C в защитной атмосфере азота, при понижении температуру поддерживали ниже 2°C . Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. ТСХ показала, что реакция завершена (петролейный эфир/этилацетат = 1:1). Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали дихлорметаном (30 мл \times 2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл \times 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и центрифугировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (дихлорметан/этилацетат = 3/1) с получением 2-(1-(этилсульфонил)азетин-3-ил)метилцианида (1,4 г, выход 33,0%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

^1H ЯМР (400 Гц, CDCl_3) $\delta = 5,50$ - 5,41 (m, 1H), 4,79 (d, $J=3,0$ Гц, 2H), 4,71 (d, $J=2,5$ Гц, 2H), 3,06 (q, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,40 (t, $J=7,4$ Гц, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 187, обнаружено 187.

Стадия 3': Получение 2-(1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-алкенил)ацетонитрила (промежуточное соединение 10)

Промежуточное соединение 10 получали тем же способом, что и промежуточный продукт 9. 2-(1-циклопропилсульфонилазетидин-3-алкенил)ацетонитрил (1,5 г) представляет собой твердое вещество светло-желтого цвета, МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199, обнаружено 199.

Пример 1.



Стадия 1: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]ацетонитрил (1)

К суспензии промежуточного соединения 1 (150 мг, 745,6 мкмоль), слегка растворенного в ацетонитриле (4 мл), и ДМФА (2 мл) добавляли промежуточное соединение 9 (208 мг, 1,1 ммоль) и DBU (227 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Осажденное твердое вещество фильтровали, собирали, промывали холодным ацетонитрилом (5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-ил]-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]ацетонитрила (200 мг, выход 69,2%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) $\delta = 9,16$ (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,16 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7,31 (d, $J=6,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,53 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 4,28 (d, $J = 9,0$ Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,25 (q, $J = 7,4$ Гц, 2H), 1,25 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 388, обнаружено 388.

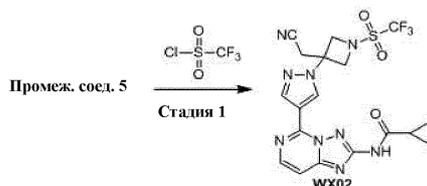
Стадия 2: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (WX01)

К суспензии 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-ил]-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]ацетонитрил (100 мг, 258,1 мкмоль), слегка растворенного в ацетонитриле (2 мл) и тетрагидрофуране (1 мл), добавляли хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (80,9 мг, 774,4 мкмоль) и триэтиламин (78 мг, 774,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции, и ЖХМС показала, что весь продукт был получен в виде дизамещен-

ного продукта. После того, как реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли метиламин в этанольном растворе (27-32%, 3 мл) и перемешивали при 26°C для проведения взаимодействия в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что весь продукт был получен в виде монозамещенного продукта. Указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочная среда) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (25 мг, выход 21,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,43 (шир. s., 1H), 9,25 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,50 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,28 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,24 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,95-0,80 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₉H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 456, обнаружено 456.

Пример 2.

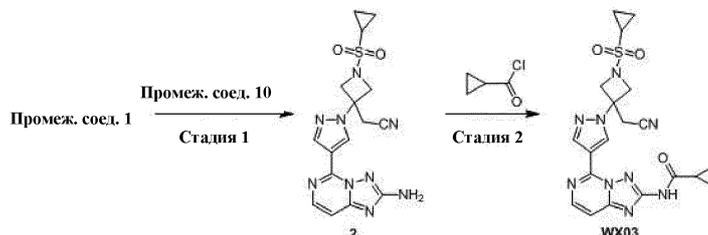


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (WX02)

К суспензии промежуточного соединения 5 (100 мг, 209,5 мкмоль), слегка растворенного в дихлорметане (3 мл), добавляли трифторметансульфонилхлорид (53 мг, 314,2 мкмоль) и триэтиламин (106 мг, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочная среда) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (25 мг, выход 24,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,45 (шир. s., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,90 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,72 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,30 - 1,23 (m, 1H), 0,97 - 0,87 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₈H₁₆F₃N₉O₃S [M+H]⁺ 496, обнаружено 496.

Пример 3.



Стадия 1: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила (2)

К суспензии промежуточного соединения 1 (150 мг, 745,6 мкмоль), растворенного в ацетонитриле (4 мл), добавляли промежуточное соединение 10 (192 мг, 969,2 мкмоль) и DBU (227 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч. ТСХ показала завершение реакции. Осажденное твердое вещество фильтровали, собирали, промывали холодным ацетонитрилом (5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила (200 мг, выход 67,2%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,18 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,30 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,59 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,33 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,90-2,82 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 2H), 1,03-0,96 (m, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₆H₁₇N₉O₂S [M+H]⁺ 400, обнаружено 400.

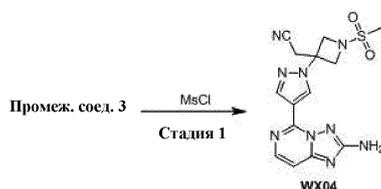
Стадия 2: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (WX03)

К суспензии 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидина-3-ил]ацетонитрила (80 мг, 200,3 мкмоль), слегка растворенного в ацетонитриле (2 мл), добавляли хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (63 мг, 600,9 мкмоль) и триэтиламин (61 мг, 600,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 16 ч и при температуре 80°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что весь продукт был получен в виде смеси монозамещенного и дизамещенного продукта. После того, как реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли метиламин в этанольном растворе (27-32%, 3 мл) и перемешивали при 26°C в течение 0,5 ч. ЖХМС показала, что весь продукт был получен в виде монозамещенного продукта. Реакционную

смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочная среда) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклопропанкарбоксамида (60 мг, выход 64,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,43 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,57 (d, J= 9,3 Гц, 2H), 4,32 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 1H), 2,07 (d, J=13,6 Гц, 1H), 1,07-0,96 (m, 4H), 0,91-0,83 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₀H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 468, обнаружено 468.

Пример 4.

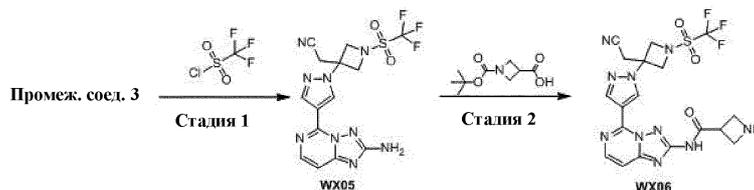


Стадия 1: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-метилсульфонилциклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (WX04)

К промежуточному соединению 3 (1,0 г, 2,4 ммоль, соль ТФК) и триэтиламину (617 мг, 6,1 ммоль), растворенным в растворе ДХМ (50 мл), по каплям добавляли MsCl (307 мг, 2,7 ммоль) при температуре 15°C. После этого указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 2 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали досуха. Полученное твердое вещество отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (щелочная среда) с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-метилсульфонилциклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (800 мг, выход 87,8%).

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,56 (brs, 2H), 4,55 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,31 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, обнаружено 428.

Пример 5.



Стадия 1: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (WX05)

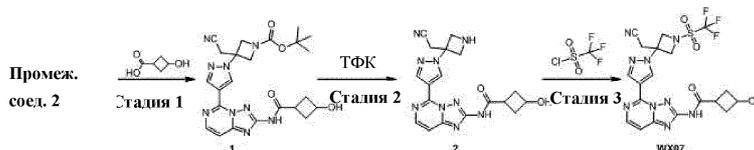
К раствору промежуточного соединения 3 (515 мг, 1,7 ммоль) и ТЕА (264 мг, 2,6 ммоль), растворенных в ДХМ (10 мл), добавляли по каплям трифторметансульфонилхлорид (323 мг, 1,9 ммоль) при 15°C в защитной атмосфере азота. После этого указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 3 ч. После завершения реакции указанную смесь концентрировали досуха. Полученное твердое вещество растирали с водой и фильтровали, остаток на фильтре сушили с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]ацетонитрила (700 мг, выход 94,1%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,15 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,30 (d, J=6,0 Гц, 1H), 6,55 (brs, 2H), 4,91 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,70 (d, J=9,2 Гц, 2H), 3,82 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₄H₁₂F₃N₉O₂S [M+H]⁺ 428, обнаружено 428.

Стадия 2: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклобутиламин-3-формамида (WX06)

К раствору N-трет-бутил-формилциклобутиламин-3-карбоновой кислоты (198 мг, 982,8 мкмоль) и ДМФА (100 мкл) в ДХМ (10 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (156 мг, 1,23 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 0°C в защитной атмосфере азота. После этого указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Затем указанную реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученную жидкость растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли по каплям через инжектор к 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламина-3-ил]ацетонитрилу (350 мг, 818,9 мкмоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C в защитной атмосфере азота. После этого указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ДХМ/MeOH = 10/1) с получением защищенного Вос продукта (10 мг). Указанный продукт растворяли в ДХМ (2 мл), к которому добавляли ТФК (2 мл) при 15°C. Полученную в результате смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 1 ч. После завершения реакции указанную смесь концентрировали и высушивали. Полученное в результате твердое вещество отделяли и очищали с помощью

препаративной ВЭЖХ (щелочная среда) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]циклобутиламин-3-формамида (2 мг, выход 0,42%). МС (ESI) Рассчитано для $C_{18}H_{17}F_3N_{10}O_3S$ $[M+H]^+$ 511, обнаружено 511.
Пример 6.



Стадия 1: Получение трет-бутил-3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3-гидроксициклобутанформоксил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]циклобутан-1-формиата (1)

К пиридину (10 мл) добавляли смесь промежуточного соединения (300 мг, 758,7 мкмоль), 3-гидроксициклобутановой муравьиной кислоты (106 мг, 910,4 мкмоль) и EDCI (218 мг, 1,1 ммоль) и полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 16 ч под защитой азота. После концентрирования досуха оставшееся твердое вещество очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ДХМ/MeOH = 10/1) с получением трет-бутил-3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3-гидроксициклобутанформоксил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]циклобутан-1-формиат (36 мг, выход 9,61%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_{23}H_{27}N_9O_4$ $[M+H]^+$ 494, обнаружено 494.

Стадия 2: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3-гидроксициклобутанформамида (2)

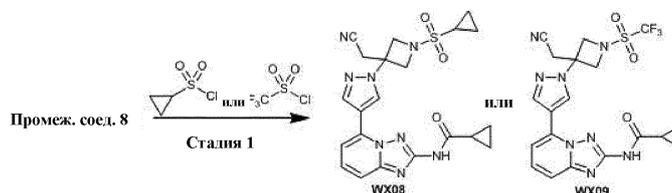
К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3-гидроксициклобутанформоксил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]циклобутан-1-формиата (36 мг, 72,9 мкмоль) в дихлорметане (2,00 мл) добавляли по каплям ТФК (1 мл) при 15°C. Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 30 мин. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали при 30°C до сухого состояния с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3-гидроксициклобутана (37 мг, выход 99,9%, соль ТФК) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_{18}H_{19}N_9O_2$ $[M+H]^+$ 394, обнаружено 394.

Стадия 3: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3-гидроксициклобутанформамида (WX07)

К раствору N-[5-[1-[3-(цианометил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3-гидроксициклобутанформамида (15 мг, 29,6 мкмоль) и триэтиламина (9 мг, 88,7 мкмоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли по каплям раствор трифторметансульфонилхлорида (7 мг, 44,34 мкмоль) в ДХМ (1 мл) при 20°C под защитой азота. После этого добавленную указанную смесь перемешивали при температуре 20°C в течение 1 ч. После завершения реакции указанную реакционную смесь концентрировали досуха. Полученное твердое вещество отделяли и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% NH_4OH использовали в качестве добавки) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутиламин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3-гидроксициклобутана (8 мг, выход 51,50%).

1H -ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) δ = 9,29 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,32 (d, J=6,4 Гц, 1H), 7,49 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,00 (d, J=9,6 Гц, 2H), 4,70 (d, J=9,2 Гц, 2H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,90 (brs, 1H), 2,50-2,66 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{19}H_{18}F_3N_9O_4S$ $[M+H]^+$ 526, обнаружено 526.

Пример 7.



Стадия 1: Получение N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)циклопропанформамида

К промежуточному соединению 8 (100 мг, 275,9 мкмоль) и триэтиламину (84 мг, 827,9 мкмоль), растворенным в дихлорметане (5 мл), медленно по каплям добавляли трифторметансульфонилхлорид (56 мг, 331,4 мкмоль) при температуре 0°C. После добавления указанную смесь нагревали до комнатной температуры для проведения взаимодействия течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, а фильтрат дистиллировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали тонкослойной хроматографией (этилацетат) с получением N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)циклопропанформамида (WX09, 45 мг, выход

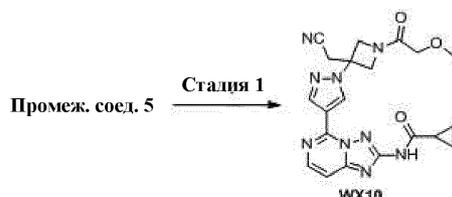
31,33%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 9,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,71-7,77 (m, 1H), 7,60 (dd, J=14,44, 8,16 Гц, 2H), 5,00 (d, J=9,04 Гц, 2H), 4,70 (d, J=9,04 Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,11 (квин., J=3,84 Гц, 2H) 0,97-1,04 (m, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₉H₁₇N₈O₃F₃S [M+H]⁺ 495, обнаружено 495.

Получение WX08: N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(циклопропилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-2-ил)циклопропанформамид (WX08) получали способом, аналогичным способу получения WX09 (стадия 1).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 9,23 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 4,70 (d, J=9,28 Гц, 2H), 4,39 (d, J=9,04 Гц, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,72 (dt, J=12,74, 6,31 Гц, 1H), 1,78 (d, J=7,04 Гц, 1H), 1,08-1,14 (m, 6H), 1,00 (dd, J=7,28, 3,26 Гц, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₁H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 467, обнаружено 467.

Пример 8.

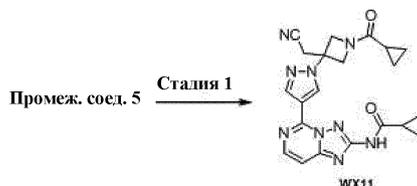


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(2-метоксиацетил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида

2-метоксиацетильную кислоту (11 мг, 128,4 мкмоль) растворяли в смеси растворителей ДХМ/ДМФА (6 мл, 5:1). К смеси по порядку добавляли НОВт (35 мг, 256,9 мкмоль) и EDCI (49 мг, 256,9 мкмоль). Полученную в результате смесь перемешивали для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. Добавляли промежуточное соединение 5 (70 мг, 192,6 мкмоль) и DIEA (50 мг, 385,3 мкмоль) и перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало до целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ и ДМФА и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(2-метоксиацетил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (30 мг, выход 53,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,26 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,81 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,61 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,46 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,33 (d, J=10,3 Гц, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,12 (шир. s., 1H), 0,98 - 0,84 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₀H₂₁N₉O₃ [M+H]⁺ 436, обнаружено 436.

Пример 9.

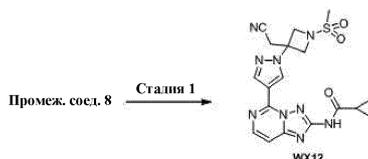


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида

Промежуточное соединение 5 (79 мг, 216,3 мкмоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли DIEA (84 мг, 648,9 мкмоль). Затем добавляли циклопропионилхлорид (27 мг, 259,6 мкмоль) через шприц в течение 5 мин и указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало до целевого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ и ДМФА и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(циклопропилкарбонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (50 мг, выход 53,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 9,25 (s, 1H), 8,83-8,78 (m, 1H), 8,32 (dd, J=3,8, 6,0 Гц, 1H), 7,60-7,52 (m, 1H), 4,88 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,68 (d, J=9,5 Гц, 1H), 4,44 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,29 (d, J=10,3 Гц, 1H), 3,72 (d, J=5,5 Гц, 2H), 3,13 (шир. s., 1H), 1,69-1,55 (m, 1H), 0,98-0,85 (m, 4H), 0,77 (шир. s., 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₁H₂₁N₉O₂ [M+H]⁺ 432, обнаружено 432.

Пример 10.

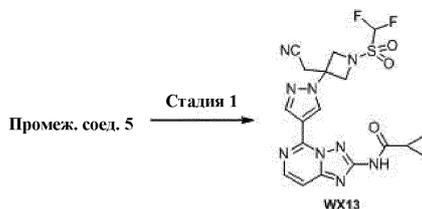


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-метансульфонил-азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (WX12)

Промежуточное соединение 5 (100 мг, 275,2 мкмоль) суспендировали в дихлорметане (8 мл). По порядку добавляли DIEA (107 мг, 825,6 мкмоль) и MsCl (140 мг, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 2 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-метансульфонил-азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (39 мг, выход 31,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,28 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,35 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,3 Гц, 1H), 6,08 (шир. s., 1H), 4,55 (d, J=9,5 Гц, 2H), 4,33 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,10 (d, J=14,8 Гц, 1H), 1,01-0,79 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442, обнаружено 442.

Пример 11.

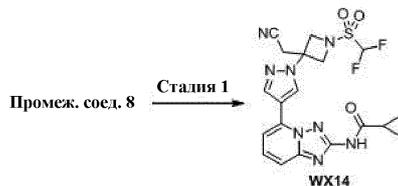


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(дифторметилсульфонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (WX13)

Промежуточное соединение 5 (100 мг, 275,2 мкмоль) суспендировали в дихлорметане (8 мл). По порядку добавляли DIEA (178 мг, 1,4 ммоль) и дифторметилсульфонилхлорид (62 мг, 412,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ. Остаток разбавляли ДМФА и MeOH до раствора (5 мл) и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(дифторметилсульфонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (8 мг, выход 6,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,46 (шир. s., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,34 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=6,0 Гц, 1H), 7,42-7,06 (m, 1H), 4,79 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,67-4,49 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,26-1,96 (m, 1H), 0,97-0,84 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478, обнаружено 478.

Пример 12.

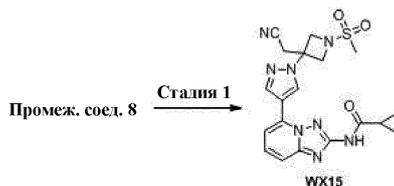


Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(дифторметилсульфонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (WX14)

Промежуточное соединение 8 (300 мг, 629,7 мкмоль, трифторацетат) суспендировали в ДХМ (4 мл). По порядку добавляли DMAP (8 мг, 63 мкмоль), DIEA (407 мг, 3,2 ммоль) и дифторметилсульфонилхлорид (142 мг, 944,6 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ. Остаток разбавляли ДМФА и MeOH до раствора (5 мл) и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(дифторметилсульфонил)азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-]циклопропанкарбоксамида (8 мг, выход 2,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ = 9,99 (s, 1H), 9,57-9,44 (m, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 8,39 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,01-7,68 (m, 1H), 5,57 (d, J=8,8 Гц, 2H), 5,36 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,47 (s, 2H), 1,81-1,61 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 477, обнаружено 477.

Пример 13.



Стадия 1: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-метилсульфонилазетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-]циклопропилкарбоксамида

Промежуточное соединение 8 (150 мг, 314,9 мкмоль, трифторацетат) суспендировали в дихлорметане (2 мл). По порядку добавляли DIEA (203 мг, 1,6 ммоль), DMAP (11 мг, 94,5 мкмоль) и MsCl (180 мг, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ДХМ. Остаток разбавляли MeOH до раствора (5 мл) и отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-метилсульфонил-азетидин-3-]пиразол-4-]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-]циклопропилкарбоксамида (10 мг, выход 7,15%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,17 (шир. s., 1H), 9,27 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,62 (dd, J=7,8, 17,6 Гц, 2H), 4,51 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,34 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,25-2,00 (m, 1H), 0,95-0,80 (m, 4H). MS (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 441, обнаружено 441.

Пример 14.

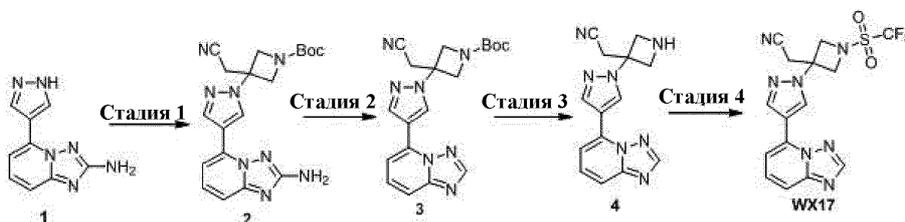


Стадия 1: Получение N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)циклопропилкарбоксамида (WX16)

К раствору промежуточного соединения 6 (1,5 г, 5,6 ммоль) и промежуточного соединения 9 (1,5 г, 7,8 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) добавляли по каплям DBU (1,7 г, 11,2 ммоль) под защитой азота. Реакционную смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат = 0:1) показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в метанол (200 мл) при 0°C, сразу же в осадок выпало большое количество твердого вещества, смесь перемешивали в течение 10 мин и затем фильтровали. Полученное твердое вещество промывали метанолом (5 мл) и сушили в вакууме с получением в качестве продукта N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)циклопропилкарбоксамида (1,60 г, выход 60%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 9,25 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,5 Гц, 1H), 4,49 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,32 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,26 (t, J=7,3 Гц, 3H), 0,91-0,85 (m, 4H). MS (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 455, обнаружено 455.

Пример 15.



Стадия 1: Получение трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-1-)]-3-(цианоэтил)азетидин-1-формата

К 5-(1H-пиразол-4-)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-2-амину (700 мг, 3,5 ммоль) и трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-формату (747 мг, 3,9 ммоль), растворенным в ацетонитриле (20,00 мл), добавляли DBU (1,6 г, 10,5 ммоль). Затем проводили взаимодействие в указанной смеси при температуре 40°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл), перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-1-)]-3-(цианоэтил)азетидин-1-формата (1,33 г, неочищенный продукт) в виде твердого вещества коричневого цвета. MS (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395, обнаружено 395.

Стадия 2: Получение трет-бутил 3-(цианометил-3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-1-)-формиата

К раствору 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-1-)]-3-(цианоэтил)азетидин-1-формиата (150 мг, 380,3 мкмоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли *t*-BuONO (59 мг, 570,5 мкмоль) и перемешивали при температуре 15°C в течение 3 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли ДХМ (4 мл) и разделяли при помощи препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением трет-бутил 3-(цианометил-3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-1-)-формиата (80 мг, выход 55,4%). МС (ESI)

Рассчитано для $C_{19}H_{21}N_7O_2$ $[M+H]^+$ 380, обнаружено 380.

Стадия 3: Получение 2-[3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-3-]ацетонитрила

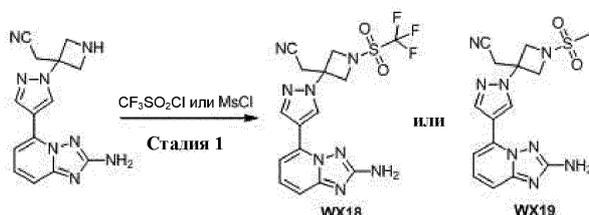
Трет-бутил 3-(цианометил-3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-1-)-формиат (80 мг, 210,9 мкмоль) суспендировали в ДХМ (1,5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (857 мг, 7,5 ммоль) и перемешивали при температуре 15°C в течение 3 часов. ЖХМС показала, что реакция завершена, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и оставшейся части трифторуксусной кислоты с получением 2-[3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-3-]ацетонитрила (129 мг, неочищенный продукт) в виде пасты коричневого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_{14}H_{13}N_7$ $[M+H]^+$ 280, обнаружено 280.

Стадия 4: Получение 2-[3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-]ацетонитрила

2-[3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-азетидин-3-]ацетонитрил (60 мг, 214,8 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли DMAP (13 мг, 107,4 мкмоль) и Et_3N (109 мг, 1,1 ммоль), затем добавляли по каплям трифторметансульфонилхлорид (47 мг, 279,3 мкмоль) при температуре 15°C. Реакционную смесь перемешивали при температуре 15°C для прохождения взаимодействия в течение 4 ч. ЖХМС показала, что исходное вещество полностью прореагировало, был определен целевой продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением 2-[3-[4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-)-пиразол-1-]-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-]ацетонитрила (25 мг, выход 28,3%) при помощи препаративной ЖХМС (щелочн.).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ = 9,28 (шир. s., 1H), 8,73 (d, $J=17,8$ Гц, 2H), 7,82 (шир. s., 3H), 5,22-4,50 (m, 4H), 3,86 (шир. s., 2H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{15}H_{12}F_3N_7O_2S$ $[M+H]^+$ 412, обнаружено 412.

Пример 16.



Стадия 1: Получение 2-(3-(4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил)-1H-пиразолил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутан)ацетонитрила (WX18)

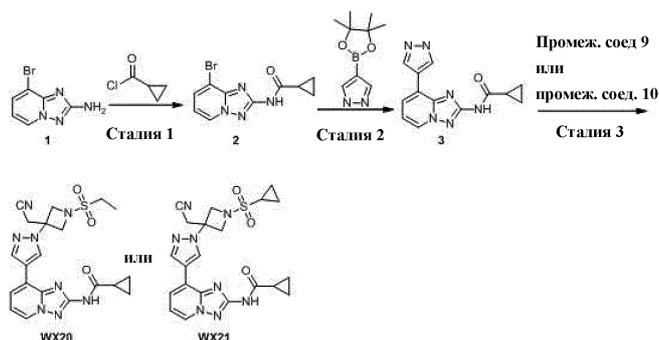
2-(3-(4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил)-1H-пиразолил)циклобутан-3)ацетонитрил (200 мг, 489,8 мкмоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли ТЕА (198 мг, 2 ммоль). Полученную смесь охлаждали до температуры 0°C, затем медленно добавляли по каплям трифторметансульфонилхлорид (107 мг, 636 мкмоль). После добавления по каплям указанную реакцию нагревали до комнатной температуры и взаимодействие проводили при комнатной температуре в течение 12 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Растворитель удаляли центрифугированием при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА, очищали и лиофилизировали с помощью препаративной ВЭЖХ (HCl) с получением 2-(3-(4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил)-1H-пиразолил)-1-(трифторметилсульфонил)циклобутан)ацетонитрила

1H -ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) δ = 9,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,58 (t, $J=7,8$, 1H), 7,41 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,98 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,68 (d, $J=9,0$ Гц, 2H), 3,67 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{15}H_{13}F_3N_8O_2S$ $[M+H]^+$ 427, обнаружено 427.

Получение WX19: WX19 получали тем же способом, что и WX18 (стадия 1). Указанное соединение очищали и лиофилизировали с помощью препаративной ВЭЖХ (HCl) с получением 2-(3-(4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинил)-1H-пиразолил)-1-(метилсульфонил)циклобутан)ацетонитрила.

1H -ЯМР (400 МГц, $MeOD-d_4$) δ = 9,13 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,41 (d, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,64 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 4,35 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,08 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{15}H_{16}N_8O_2S$ $[M+H]^+$ 373, обнаружено 373.

Пример 17.



Стадия 1: Получение N-(8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид

К 8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амину (1,0 г, 4,7 ммоль) и триэтиламину (1,4 г, 14,1 ммоль), растворенным в ацетонитриле (15,0 мл), добавляли по каплям хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (1,5 г, 14,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. Остаток добавляли к H₂O (5 мл) и водный слой экстрагировали ДХМ (15 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением твердого вещества желтого цвета (700 мг, выход 47,8%). МС (ESI) Рассчитано для C₁₀H₉N₄OBr [M+H]⁺ 282, обнаружено 282.

Стадия 2: Получение N-[8-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамид

К N-(8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамиду (700 мг, 2,5 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолу (579 мг, 3,0 ммоль), растворенным в диоксане (25 мл) и воде (6 мл), соответственно добавляли карбонат калия (1,0 г, 7,5 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (182 мг, 249 мкмоль). Систему вакуумировали и заполняли азотом. Затем указанную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и воде (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EA/PE = от 3/1 до 1/1) с получением твердого вещества желтого цвета (300 мг, выход 40,4%). МС (ESI) Рассчитано для C₁₃H₁₂N₆O [M+H]⁺ 269, обнаружено 269.

Стадия 3: Получение соединения N-(8-(1-(3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (WX20)

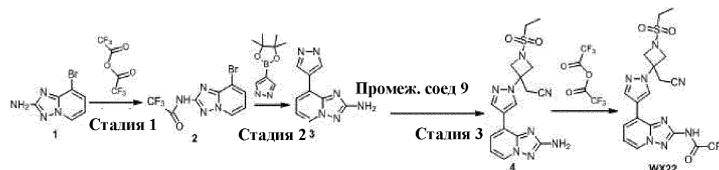
К N-[8-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамиду (100 мг, 372,8 мкмоль) и 2-(1-этилсульфонилазетидин-3-ил)ацетонитрилу (83 мг, 447,3 мкмоль), растворенным в ацетонитриле (15 мл), добавляли DBU по каплям (68 мг, 447,3 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в ДХМ (15 мл) и воде (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (15 мл×2) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочной метод) с получением (WX20) (65 мг, выход 37,98%):

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,72 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,98 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (d, J=9,0 Гц, 2H), 4,28 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,20 (q, J=7,3 Гц, 2H), 1,44-1,31 (m, 3H), 1,07 (квин., J=3,8 Гц, 2H), 0,96 (qd, J=3,7, 7,3 Гц, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₀H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 455, обнаружено 455.

Получение WX21: WX21 получали тем же способом, что и WX20 (стадия 3).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,93-8,82 (m, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,96 (t, J=7,2 Гц, 1H), 4,62 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,25 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,54 - 2,42 (m, 1H), 1,87 (шир. s., 1H), 1,25-1,17 (m, 4H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,94 (dd, J=3,0, 7,5 Гц, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₂₁H₂₂N₈O₃S [M+H]⁺ 467, обнаружено 467.

Пример 18.



Стадия 1: Получение N-(8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамида

К раствору 8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина (1,0 г, 4,7 ммоль) и триэтиламина (1,4 г, 14,1 ммоль), растворенных в дихлорметане (25,00 мл), добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (3,0 г, 14,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток растворяли в ДХМ (50 мл) и насыщали водой (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (50 мл×2) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата и с получением N-(8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамида (1,1 г) в виде неочищенного продукта, который использовали непосредственно без очистки. МС (ESI) Рассчитано для $C_8H_4N_4OBrF_3$ $[M+H]^+$ 310, обнаружено 310.

Стадия 2: Получение 8-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амина

К N-(8-бром-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамиду (1,1 г, 3,6 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолу (1,0 г, 356 мкмоль), растворенным в диоксане (25 мл) и воде (6 мл), соответственно добавляли карбонат калия (492 мг, 3,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (260 мг, 356 мкмоль). Систему вакуумировали и заполняли азотом. Затем указанную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (10 мл), а затем экстрагировали ЕА (30 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = ДХМ до 20/1) с получением (430 мг, выход 57,3%) твердого вещества желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_9H_8N_6$ $[M+H]^+$ 201, обнаружено 201.

Стадия 3: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пиразол-1-ил]-1-этилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила

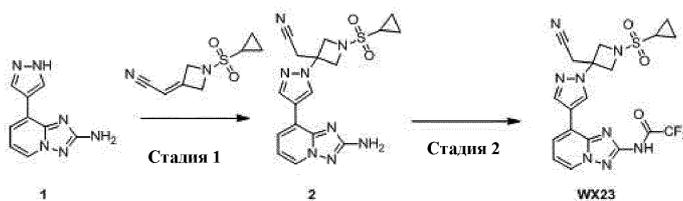
К 8-(1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амину (50 мг, 249,7 мкмоль) и 2-(1-этилсульфонил-азетидин-3-ил)ацетонитрилу (56 мг, 299,7 мкмоль), растворенным в ацетонитриле (8 мл), добавляли по каплям DBU (46 мг, 299,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную реакционную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением ацетонитрила. К остатку добавляли воду (10 мл) и затем экстрагировали ЕА (10 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина-8-ил)пиразол-1-ил]-1-этилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила (50 мг, выход 49,22%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_{16}H_{18}N_8SO_2$ $[M+H]^+$ 387, обнаружено 387.

Стадия 4: Получение N-(8-(1-(3-(цианометил)-1-(этилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-2,2,2-трифторацетамида (WX22)

К раствору 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пиразол-1-ил]-1-этилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила (50 мг, 129,4 мкмоль) и триэтиламина (39,28 г, 388,2 мкмоль), растворенных в дихлорметане (5 мл), добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (81,5 мг, 388,2 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, добавляли H₂O (5 мл) и органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (15 мл×3) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии (ДХМ:MeOH = 20:1) с получением (WX22) (29 мг, выход 46,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 8,93-8,89 (m, 1H), 8,63-8,59 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,02 (dd, J=1,0, 7,3 Гц, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,68-4,58 (m, 4H), 4,32 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,19 (q, J=7,4 Гц, 2H), 1,38 (t, J=7,3 Гц, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{18}H_{17}N_8SO_3F_3$ $[M+H]^+$ 483, обнаружено 483.

Пример 19.



Стадия 1: Получение 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила

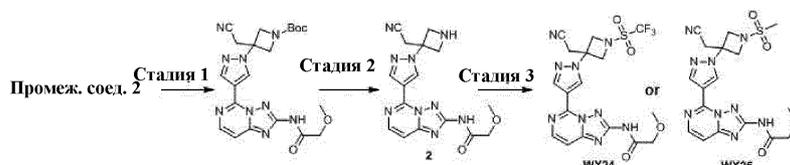
К 8-(1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-амину (250 мг, 1,3 ммоль) и 2-(1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил)ацетонитрилу (297 мг, 1,5 ммоль), растворенным в ацетонитриле (25,00 мл), добавляли по каплям DBU (228 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, добавляли H₂O (5 мл) и органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (15×3 мл) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20/1) с получением 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрила (250 мг, выход 45,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для C₁₇H₁₈N₈SO₂[M+H]⁺ 399, обнаружено 399.

Стадия 2: Получение WX23

К 2-[3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-8-ил)пиразол-1-ил]-1-циклопропилсульфонил-азетидин-3-ил]ацетонитрилу (50 мг, 125,5 мкмоль) и триэтиламину (38 г, 376,5 мкмоль), растворенным в ДХМ (5 мл), добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (79 мг, 376,5 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, добавляли H₂O (5 мл) и органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали ДХМ (15×3 мл) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн., 0-60) с получением (WX23) (17 мг, выход 27,4%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,09-9,04 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,55-8,52 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 7,12 (t, J=7,0 Гц, 1H), 4,64 (d, J=9,3 Гц, 2H), 4,27 (d, J=9,3 Гц, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,50-2,43 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 2H), 1,15-1,08 (m, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₉H₁₇N₈SO₃ [M+H]⁺ 495, обнаружено 495.

Пример 20.



Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(цианометил)-3-(4-(2-(2-метоксиацетамид)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (1)

К промежуточному соединению 2 (0,1 г, 0,25 ммоль) и триэтиламину (0,15 мл, 1,2 ммоль), растворенным в ДМФА (10,00 мл), добавляли 2-метоксиацетилхлорид (65 мг, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C для прохождения взаимодействия в течение 16 ч до тех пор, пока ЖХМС не показала, что реакция завершена. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта (120 мг), который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ESI) Рассчитано для C₂₁H₂₅N₉O₄ [M+H]⁺ 468, обнаружено 468.

Стадия 2: Получение N-(5-(1-(3-(цианометил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид (2)

Трет-бутил 3-(цианометил)-3-(4-(2-(2-метоксиацетамид)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и затем добавляли ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 10°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции и растворитель концентрировали с получением 100 мг неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ESI) Рассчитано для C₁₆H₁₇N₉O₂ [M+H]⁺ 482, обнаружено 482.

Стадия 3: Получение N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид (WX24)

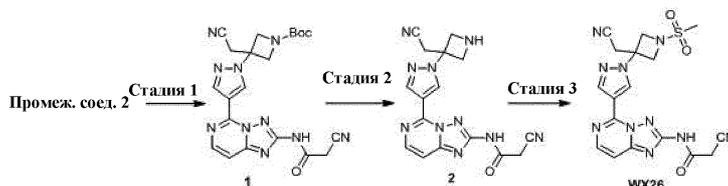
N-(5-(1-(3-(цианометил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)-2-

метоксиацетамид (50 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), триэтилаmine (42 мг, 0,4 ммоль) и затем добавляли трифторметансульфонилхлорид (47 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 10°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции и растворитель концентрировали с получением неочищенного продукта (50 мл). Неочищенный продукт отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-((трифторметил)сульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамида (WX24, 10 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,30 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,36 (d, J=6,27 Гц, 1H), 7,66 (d, J=6,02 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,40 (s, 4H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₇H₁₆F₃N₉O₄S [M+H]⁺ 495, обнаружено 495. Получение WX25: N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-((метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)-2-метоксиацетамид (WX25) получали тем же способом, что и WX24 (стадия 3).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9,29-9,32 (m, 1H), 8,67-8,71 (m, 1H), 8,28-8,33 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H), 4,60-4,68 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 4,13-4,19 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,45 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₇H₁₉N₉O₄S [M+H]⁺ 446, обнаружено 446.

Пример 21.



Стадия 1: Получение трет-бутил 3-(4-(2-(2-цианоацетамид)-[1,2,4]триазоло [1,5-с]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (1)

К промежуточному соединению 2 (0,1 г, 0,3 ммоль) и триэтиламину (0,17 мл, 1,3 ммоль), растворенным в ДМФА (10 мл), добавляли 2-цианоацетилхлорид (131 мг, 1,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C для прохождения взаимодействия в течение 2 ч до тех пор, пока ЖХМС не показала, что реакция завершена. Указанную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Органическую фазу объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил 3-(4-(2-(2-цианоацетамид)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, неочищенный продукт), который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ESI) Рассчитано для C₂₁H₂₂N₁₀O₃ [M+H]⁺ 463, обнаружено 463.

Стадия 2: Получение 2-циано-N-(5-(1-(3-(цианометил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)ацетамида (2)

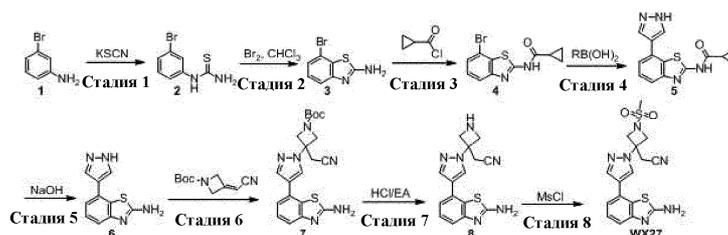
Трет-бутил 3-(4-(2-(2-цианоацетамид)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат (1) (100 мг, 0,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТФК (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 10°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч, ЖХМС показала, что реакция завершена. Растворитель концентрировали с получением 2-циано-N-(5-(1-(3-(цианометил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)ацетамида (2) (100 мг, неочищенный продукт), который непосредственно использовали на следующей стадии. МС (ESI) Рассчитано для C₁₆H₁₄N₁₀O [M+H]⁺ 463, обнаружено 463.

Стадия 3: Получение 2-циано-N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(метансульфонамид)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)ацетамида (WX26)

2-циано-N-(5-(1-(3-(цианометил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил)ацетамид (50 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), триэтилаmine (42 мг, 0,4 ммоль) и метансульфонилхлориде (47 мг, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 10°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч, ЖХМС показала, что реакция завершена. Растворитель концентрировали с получением 50 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли при помощи препаративной ВЭЖХ (щелочн.) с получением 2-циано-N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(метансульфонамид)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиридин-2-ил) ацетамида (WX26, 10 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 9,27 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,25-8,52 (m, 1H), 7,67 (d, J=6,27 Гц, 1H), 4,56 (d, J=9,29 Гц, 4H), 4,34 (d, J=9,29 Гц, 4H), 3,73 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₇H₁₆N₁₀O₃S [M+H]⁺ 441, обнаружено 441.

Пример 22.



Стадия 1: Получение 1-(3-бромфенил)тиомочевины (2)

К разбавленному раствору 3-броманилина (30,0 г, 174 ммоль) в соляной кислоте (1 М, 50 мл) добавляли тиоцианат калия (20,0 г, 205,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при температуре 100°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ТСХ (РЕ: ЕА = 1:1) было обнаружено, что осталась часть 3-броманилина (около 20%). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем подщелачивали гидроксидом аммония до pH = 10. Полученную фиолетовую эмульсию непрерывно перемешивали в течение получаса и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл×4). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и центрифугировали с получением густой фиолетовой суспензии. До небольшого охлаждения добавляли дихлорметан (50 мл) и затем охлаждали до температуры 0°C на ледяной бане. После вакуумной фильтрации нерастворимое твердое вещество лавандового цвета промывали небольшим количеством дихлорметана (10 мл×2) и сушили в вакууме с получением 1-(3-бромфенил)тиомочевины (25 г, выход 55,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (s, 1H), 7,39-7,44 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,25 (s, 1H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 230, обнаружено 230.

Стадия 2: Получение 7-бромбензо[d]тиазол-2-амина (3)

К 1-(3-бромфенил)тиомочевине (5,0 г, 21,6 ммоль) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли по каплям раствор жидкого брома (4,7 г, 29,2 ммоль) в хлороформе (5 мл) при 0°C.

Полученную смесь перемешивали при температуре 85°C для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. По ТСХ (РЕ:ЕА = 1:1) было показано, что исходное вещество полностью прореагировало и получены две точки. Все еще горячую реакционную смесь фильтровали. Нерастворимое твердое вещество промывали небольшим количеством дихлорметана (10 мл×2) и сушили с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (4,2 г, выход 50%). Фильтрат центрифугировали с получением желтой суспензии и остаток растирали с дихлорметаном (20 мл). После вакуумного фильтрования нерастворимое вещество промывали ДХМ (5 мл×2) и высушивали в вакууме с получением продукта в виде твердого вещества желтого цвета (1,2 г, выход 13%). Одну часть продукта Р1 и Р2 растворяли в воде (1 мл) соответственно, подщелачивали гидроксидом аммония до pH = 10 и затем экстрагировали этилацетатом (0,2 мл). Два экстракта высушивали азотом и непосредственно использовали для проведения анализа ЯМР. ЯМР показал, что Р1 в основном содержал побочные продукты, 5-бромидные изомеры и в основном 7-бромидный продукт. Полученный в результате неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,13-7,16 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,32 (dd, $J=7,28$, 1,51 Гц, 1H), 7,48 (d, $J=1,76$ Гц, 1H), 7,62 (d, $J=8,53$ Гц, 1H), 7,71 (шир. s., 1H), 7,73 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrN}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 228, обнаружено 228.

Стадия 3: Получение N-(7-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропилкарбоксамид (4)

К 7-бромобензо[d]тиазол-2-амину (1,2 г, 3,9 ммоль, соль HBr) и триэтиламину (1,6 г, 15,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли по каплям циклопропанкарбонилхлорид (1,2 г, 11,6 ммоль) при температуре 0°C под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 30°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ТСХ (РЕ:ЕА = 1:1) было обнаружено и показано, что основная точка представляла собой желаемый монозамещенный продукт. Указанную реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (РЕ:ЕА = 5:1) с получением N-(7-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропилкарбоксамид (580 мг, выход 40%) в виде твердого вещества желтого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 12,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,52 (d, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 0,95-1,02 (m, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296, обнаружено 296.

Стадия 4: Получение N-(7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (5)

К N-(7-бромбензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамиду (480 мг, 1,6 ммоль) и сложному пинаколовому эфиру 1H-пиразол-4-бороновой кислоты (317 мг, 1,6 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли Pd(dppf) Cl_2 (119 мг, 162 мкмоль), K_2CO_3 (672 мг, 4,9 ммоль) и H_2O (2,5 мл) под защитой азота. Получен-

ную смесь перемешивали при температуре 90°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ТСХ (PE:EA = 1:1) была обнаружена и показана новая точка. По ЖХМС был обнаружен целевой продукт. Указанную реакцию смесь разбавляли водой (100 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением N-(7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (80 мг, выход 15,63%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,22 (шир. s., 1H), 12,70 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 2,03 (t, J=4,52 Гц, 1H), 0,95-1,00 (m, 4H). MS (ESI) Рассчитано для C₁₄H₁₂N₄OS [M+H]⁺ 285, обнаружено 285.

Стадия 5: Получение 7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (6)

К раствору N-(7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)циклопропилкарбоксамид (120 мг, 422,1 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли по каплям NaOH (240 мг, 6 ммоль) в водном растворе (1 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре 80°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. Указанную реакцию смесь разводили водой (50 мл), нейтрализовывали 1M HCl до pH = 7 и экстрагировали этилацетатом (15 мл×4). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и центрифугировали досуха с получением остатка 7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амин (100 мг, выход 87,7%) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) Рассчитано для C₁₀H₈N₄S [M+H]⁺ 216, обнаружено 216,8.

Стадия 6: Получение трет-бутил 3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (7)

К 7-(1H-пиразол-4-ил)бензо[d]тиазол-2-амину (100 мг, 462,4 мкмоль) и трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбонату (90 мг, 463,4 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли по каплям DBU (140,8 мг, 924,8 мкмоль) под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 30°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. Указанную реакцию смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали и центрифугировали досуха с получением остатка трет-бутил 3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (190 мг, выход 80%) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) Рассчитано для C₂₀H₂₂N₆O₂S [M+H]⁺ 410, обнаружено 411.

Стадия 7: Получение 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)метилцианида (8)

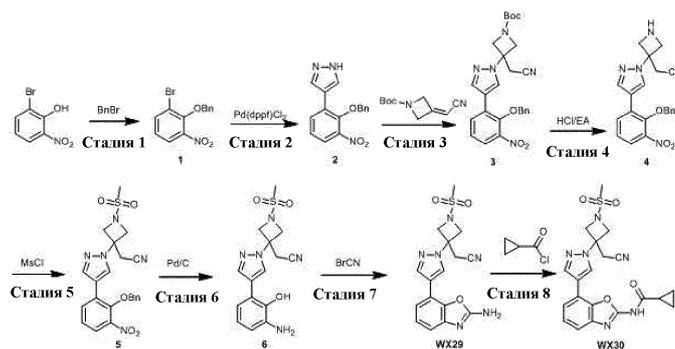
Смесь трет-бутил 3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (180 мг, 438,5 мкмоль) и гидрохлорид этилацетата (30 мл) перемешивали при 25°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. ЖХМС показала завершение реакции. Реакционную смесь непосредственно центрифугировали с получением твердого вещества желтого цвета 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)метилцианида (150 мг, выход 78,9%, соль HCl) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. MS (ESI) Рассчитано для C₁₅H₁₄N₆S [M+H]⁺ 310, обнаружено 310.

Стадия 8: Получение 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метилцианида (WX27)

К 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-азетидин-3-ил)метилцианиду (150 мг, 345,9 мкмоль, соль HCl) и Et₃N (140 мг, 1,4 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли по каплям MsCl (80 мг, 698,9 мкмоль) при температуре 0°C под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. ЖХМС показала, что реакция завершена. Указанную реакцию смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (15 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]тиазол-7-ил)-1H-пиразол-1-ил)-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)метилцианида (30 мг, выход 20,1%) в виде твердого вещества желтого цвета.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 8,55 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,25-7,28 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,29 Гц, 2H), 4,27 (d, J=9,29 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,14 (s, 3H). MS (ESI) Рассчитано для C₁₆H₁₆N₆O₂S₂ [M+H]⁺ 389, обнаружено 389.

Пример 24.



Стадия 1: Получение 2-(бензилокси)-1-бром-3-нитробензола

К 2-бром-6-нитрофенолу (5,2 г, 23,9 ммоль) и K_2CO_3 (3,6 г, 26,3 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли бензилбромид (4,3 г, 25,3 ммоль). Смесь перемешивали при температуре $100^\circ C$ в течение 3 ч. По ТСХ (PE:EA=10:1) было обнаружено и показано завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество элюировали этилацетатом (10 мл \times 3). После удаления фильтрата центрифугированием остаток растворяли в этилацетате и промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и центрифугировали досуха с получением твердого вещества желтого цвета 2-(бензилокси)-1-бром-3-нитробензола (7,50 г, выход 91,51%) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,79 (d, $J=8,03$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=6,53$ Гц, 2H), 7,37-7,45 (m, 3H), 7,16 (t, $J=8,28$ Гц, 1H), 5,21 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{13}H_{10}BrNO_3$ $[M+H]^+$ 308, обнаружено 308.

Стадия 2: Получение 4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразола

К 2-(бензилокси)-1-бром-3-нитробензолу (1,0 г, 3,3 ммоль) и сложному пинаколовому эфиру-1-карбонату трет-бутил-1H-пиразол-4-бороновой кислоты (1,0 г, 3,4 ммоль) в диоксане (30 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (250 мг, 341,7 ммоль), K_2CO_3 (1,4 г, 9,8 ммоль) и H_2O (2,5 мл) под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре $100^\circ C$ для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. Как по ТСХ (PE:EA=1:1), так и по ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток отделяли и очищали при помощи колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением 4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразола (900 мг, выход 89,1%) в виде маслянистого продукта желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8,03 (s, 2H), 7,70-7,78 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 5H), 7,28-7,32 (m, 1H), 4,87 (s, 2H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{16}H_{13}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 296, обнаружено 296.

Стадия 3: Получение трет-бутил 3-(4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната

К 4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразолу (900 мг, 3,1 ммоль) и трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбонату (900 мг, 4,6 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли по каплям DBU (928 мг, 6,1 ммоль) при температуре $0^\circ C$ под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре $25^\circ C$ для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. По ТСХ (PE:EA=1:1) было обнаружено и показано завершение реакции. Указанную реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток отделяли и очищали при помощи колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1) с получением трет-бутил 3-(4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (1,00 г, выход 60,3%) в виде маслянистого продукта желтого цвета.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7,96 (d, $J=9,03$ Гц, 2H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 5H), 7,27-7,31 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,24 (d, $J=9,54$ Гц, 2H), 4,12 (d, $J=9,03$ Гц, 2H), 3,16 (s, 2H), 1,48 (s, 9H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{26}H_{27}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 490, обнаружено 490.

Стадия 4: Получение 2-(3-(4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната

Смесь 3-(4-(2-(бензилокси)-3-нитрофенил)-1H-пиразол-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоната (1,0 г, 2,04 ммоль) и гидрохлорида этилацетата (50 мл) перемешивали при температуре $25^\circ C$ для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. По ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. После центрифугирования реакционной смеси остаток растворяли в воде (50 мл), регулировали pH до нейтрального pH = 7 насыщенным раствором $NaHCO_3$ и затем экстрагировали этилацетатом (15 мл \times 4). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили над безвод-

ным сульфатом натрия, фильтровали и центрифугировали с получением масла оранжевого цвета 2-(3-(4-2-(бензилокси)-3-нитрофенил-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (900 мг, выход 90,6%) в виде неочищенного продукта, который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ESI) Рассчитано для $C_{21}H_{19}N_5O_3$ $[M+H]^+$ 390, обнаружено 390.

Стадия 5: Получение 2-(3-(4-2-(бензилокси)-3-нитрофенил-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

К 2-(3-(4-2-(бензилокси)-3-нитрофенил-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-3-ил)ацетонитрилу (900 мг, 2,3 ммоль) и триэтиламину (730 мг, 7,2 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли по каплям метансульфонилхлорид (529 мг, 4,6 ммоль) при температуре 0°C под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч. По ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. Указанную реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и досуха центрифугировали. Остаток отделяли и очищали при помощи колоночной хроматографии (PE:EA = 1:1 (0,5% Et₃N)) с получением 2-(3-(4-2-(бензилокси)-3-нитрофенил-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (450 мг, выход 37,5%) в виде желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7,98 (d, J=12,55 Гц, 2H), 7,71-7,78 (m, 2H), 7,34-7,41 (m, 5H), 7,30 (t, J=8,03 Гц, 1H), 4,88-4,93 (m, 2H), 4,33 (d, J=9,03 Гц, 2H), 4,09 (d, J=9,54 Гц, 2H), 3,21 (s, 2H), 2,95 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{22}H_{21}N_5O_5S$ $[M+H]^+$ 468, обнаружено 468.

Стадия 6: Получение 2-(3-(4-(3-амино-2-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила

К 2-(3-(4-2-(бензилокси)-3-нитрофенил-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрилу (400 мг, 855,6 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляли Pd/C (200 мг, 1,9 ммоль) под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 25°C для прохождения взаимодействия в течение 1,5 ч. По ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали с удалением Pd/C и концентрировали путем роторного испарения при низкой температуре с получением 2-(3-(4-(3-амино-2-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (300 мг, 80,75%) в виде бледно-желтого вещества, которое можно непосредственно использовать на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ESI) Рассчитано для $C_{15}H_{17}N_5O_3S$ $[M+H]^+$ 348, обнаружено 348.

Стадия 7: Получение 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]оксазол-7-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил

К 2-(3-(4-(3-амино-2-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрилу (300 мг, 863,58 мкмоль) в этилацетате (10 мл) добавляли цианогенбромид (100 мг, 944,1 мкмоль) под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 50°C для прохождения взаимодействия в течение 12 часов. Как по ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1), так и по ЖХМС было обнаружено и показано завершение реакции. После этого указанную реакционную смесь непосредственно центрифугировали, растворяли в ДХМ:MeOH = 10:1 (3 мл), отделяли и очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]оксазол-7-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрила (200 мг, выход 56,0%) в виде твердого вещества желтого цвета.

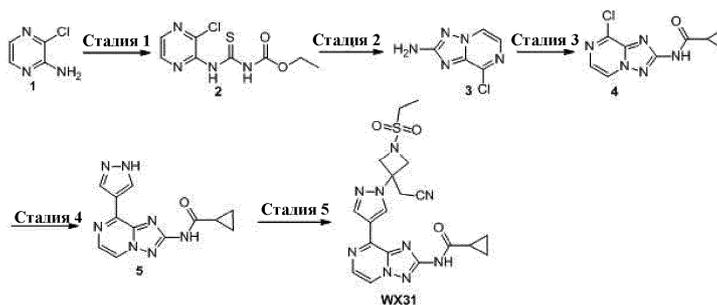
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8,26 (шир. s., 1H), 8,10 (s, 1H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,24 (d, J=7,28 Гц, 1H), 4,65 (d, J=9,03 Гц, 2H), 4,28 (d, J=9,29 Гц, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,04 (s, 3H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{16}H_{16}N_6O_3S$ $[M+H]^+$ 373, обнаружено 373.

Стадия 8: Получение N-(7-(1-(3-(цианометил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (WX30)

К 2-(3-(4-(2-аминобензо[d]оксазол-7-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)ацетонитрилу (100 мг, 268,5 мкмоль) и триэтиламину (54 мг, 537,1 мкмоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли по каплям хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (30 мг, 287,3 мкмоль) под защитой азота. Полученную смесь перемешивали при температуре 30°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. По ЖХМС был обнаружен и показан низкий выход в указанной реакции. Реакционную смесь непосредственно центрифугировали и остаток отделяли и очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:) с получением N-(7-(1-(3-(цианометил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[d]оксазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (10 мг, выход 8,45%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,05 (шир. s., 1H), 8,77 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,53 Гц, 1H), 7,31-7,38 (m, 1H), 4,52 (d, J=9,29 Гц, 2H), 4,30 (d, J=9,03 Гц, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,14 (шир. s., 1H), 0,96 (d, J=5,52 Гц, 4H). МС (ESI) Рассчитано для $C_{20}H_{20}N_6O_4S$ $[M+H]^+$ 441, обнаружено 441.

Пример 25.



Стадия 1: Получение этил-N-[(3-хлорпипразин-2-ил)тиокарбамоил]карбата К 3-хлорпипразин-2-амину (8,7 г, 67,2 ммоль), растворенному в ТГФ (100 мл), добавляли этилизотиоцианат (9,7 г, 73,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при температуре 27°C для прохождения взаимодействия в течение 48 ч до тех пор, пока ЖХМС не показала, что реакция завершена. Растворитель реакционной смеси ТГФ удаляли центрифугированием при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который представлял собой этил-N-[(3-хлорпипразин-2-ил)тиокарбамоил]карбат, который промывали трет-бутилметиловым эфиром, сушили и непосредственно использовали в следующем этапе без дополнительной очистки (чистота достаточная). МС (ESI) Рассчитано для $C_8H_9ClN_4O_2S$ $[M+H]^+$ 261, обнаружено 261.

Стадия 2: Получение 8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-амина

Гидроксилат гидроксиламина (20,0 г, 287,7 ммоль) суспендировали в 100 мл смеси этанола и метанола (1:1) и затем добавляли DIEA (22,3 г, 172,6 ммоль). После того, как полученную смесь перемешивали при температуре 27°C для прохождения взаимодействия в течение 1 ч, к этой системе добавляли этил-N-[(3-хлорпипразин-2-ил)тиокарбамоил]карбат (15,0 г, 57,54 ммоль) и медленно нагревали с обратным холодильником (70°C) в течение 3 ч. После того как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, промывали водой и МТБЭ, а затем сушили в вакууме (60°C) с получением 8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-амина (6,50 г, выход 64,62%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_5H_4ClN_5$ $[M+H]^+$ 170, обнаружено 170.

Стадия 3: Получение N-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил)циклопропанкарбоксамид

К 8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-амину (2,0 г, 11,8 ммоль), растворенному в безводном CH_3CN (30 мл), добавляли Et_3N (3 г, 29,5 ммоль) при температуре 5°C с последующим добавлением хлорида циклопропанкарбоновой кислоты (3,1 г, 29,5 ммоль). После добавления указанную реакционную смесь нагревали до температуры 28°C и перемешивали до тех пор, пока ЖХМС не показала, что все исходное сырье израсходовано. При необходимости дополнительно добавляли Et_3N (7,1 ммоль) и хлорид циклопропанкарбоновой кислоты (7,1 ммоль) для обеспечения полного взаимодействия. Растворитель удаляли центрифугированием при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растирали с Et_2O (50 мл), твердое вещество собирали фильтрованием, промывали H_2O (2×50 мл), ацетоном (50 мл) и Et_2O (50 мл), затем сушили в вакууме с получением N-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (1,2 г) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ESI) Рассчитано для $C_9H_8ClN_5O$ $[M+H]^+$ 237, обнаружено 237.

Стадия 4: Получение N-[8-(1H-пипразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил]циклопропанкарбоксамид

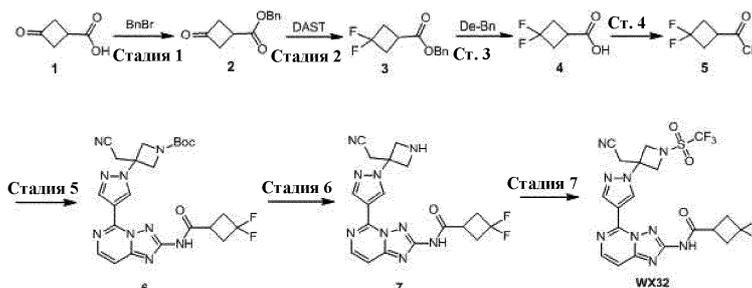
К N-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил)циклопропанкарбоксамиду (100 мг, 420,8 мкмоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пипразолу (122,5 мг, 631,2 мкмоль) и K_2CO_3 (175 мг, 1,3 ммоль), растворенным в смеси растворителей H_2O (1 мл)/диоксан (4 мл), добавляли $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (34 мг, 42,08 мкмоль). После вакуумирования и наполнения азотом смесь перемешивали при температуре 100°C для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через слой диатомита и указанный диатомит промывали ДХМ (30 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли центрифугированием при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали при помощи тонкослойной хроматографии (ДХМ/МеОН=10:1) с получением N-[8-(1H-пипразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (70 мг, выход 8,1%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. MS ((ESI)) Рассчитано для $C_{12}H_{11}N_7O$ $[M+H]^+$ 270, обнаружено 270.

Стадия 5: Получение N-[8-[1-[3-(цианометил)-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]пипразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил]циклопропанкарбоксамид (WX31)

К N-[8-(1H-пипразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пипразин-2-ил]циклопропанкарбоксамиду (120 мг, 445,7 мкмоль) и 2-(1-этилсульфонилазетидин-3-илиден)ацетонитрилу (125 мг, 668,5 мкмоль), растворенным в ДМФА (10 мл), добавляли DBU (136 мг, 891 мкмоль). Полученную смесь перемешивали при тем-

пературе 40°C для прохождения взаимодействия в течение 16 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, растворитель удаляли центрифугированием при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Полученный раствор промывали 1N соляной кислотой (10 мл) и соевым раствором (20 мл), органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и растворитель удаляли центрифугированием. Остаток очищали с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (PE/EA = 1:4) с получением неочищенного соединения, которое очищали и лиофилизировали с помощью препаративной ВЭЖХ (HCl) с получением N-[8-[1-[3-(цианометил)-1-этилсульфонилазетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-2-ил]циклопропанкарбоксамида (40 мг) в виде твердого вещества белого цвета. Н-ЯМР (400 МГц, MeOD-d₄) δ = 8,07 (d, J=8 Гц, 2H), 7,86 (dd, J=7,2, 13,2 Гц, 2H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,44 (d, J=4,8 Гц, 4H), 3,26 (d, J=4,8 Гц, 4H), 2,95 (m, 1H), 0,87 (m, 2H), 0,74 (m, 2H). МС (ESI) Рассчитано для C₁₉H₂₁N₉O₃S [M+H]⁺ 456, обнаружено 456.

Пример 26.



Стадия 1: Получение бензил-3-оксоциклобутан-карбоксилата

3-оксоциклобутанкарбоновую кислоту (3,0 г, 26,3 ммоль), бензилбромид (6,7 г, 39,4 ммоль) и карбонат калия (7,3 г, 52,6 ммоль) растворяли в ацетоне (30 мл) и затем нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (150 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением бензил-3-оксоциклобутанкарбоновой кислоты (2,5 г, выход 41,9%) в виде бесцветной жидкости. МС (ESI) Рассчитано для C₁₂H₁₂O₃ [M+H]⁺ 205, обнаружено 205.

Стадия 2: Получение бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилата

К бензил-3-оксоциклобутанкарбоксилату (1,0 г, 4,9 ммоль) в дихлорметане (35 мл) добавляли по каплям DAST (1,6 г, 9,8 ммоль) при температуре -60°C. После добавления указанную реакционную смесь медленно нагревали до температуры 15°C и перемешивали в течение 10 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, указанную смесь охлаждали до температуры 0°C. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) использовали для гашения реакции, водную фазу экстрагировали дихлорметаном (30 мл×2). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 20:1 ~ 10:1) с получением бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилата (450 мг, выход 36,54%) в виде бесцветного масла. МС (ESI)

Рассчитано для C₁₂H₁₂F₂O₂ [M+H]⁺ 227, обнаружено 227.

Стадия 3: Получение 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты

К раствору бензил-3,3-дифторциклобутанкарбоксилата (450 мг, 2,0 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 40 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч в атмосфере водорода (15 фунтов на квадратный дюйм (примерно 103,42 КПа)). После того, как ТСХ показала завершение реакции, твердое вещество отфильтровывали, фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (250 мг, выход 83,1%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ESI) Рассчитано для C₅H₆F₂O₂ [M+H]⁺ 137, обнаружено 137.

Стадия 4: Получение 3,3-дифторциклобутанкарбонилхлорида

К раствору 3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислоты (230 мг, 1,69 ммоль) и ДМФА (13 мг, 169,0 мкмоль), растворенных в дихлорметане (5 мл), по каплям добавляли оксалилхлорид (322 мг, 2,5 ммоль) при температуре 0°C. После этого указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того, как ТСХ показала завершение реакции, реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3,3-дифторциклобутанкарбонилхлорида (300 мг, неочищенный продукт) в виде твердого вещества желтого цвета. Указанный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС (ESI) Рассчитано для C₅H₅ClF₂O [M+H]⁺ 155, обнаружено 155.

Стадия 5: Получение трет-бутил 3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3,3-дифторциклобутанкарбоновой кислота)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоновой кислоты

К раствору трет-бутил 3-[4-(2-амино-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил)пиразол-1-ил]-3-(цианометил)азетидин-1-карбоновой кислоты (395 мг, 1,0 ммоль), DMAP (13 мг, 110 мкмоль) и пиридина (396 мг, 5 ммоль), растворенных в дихлорметане (8 мл), добавляли 3,3-дифторциклобутанкарбонилхлорид (294 мг, 1,9 ммоль) при температуре 0°C. Указанную смесь нагревали до температуры 40°C и перемешивали в течение 10 ч. Реакция была завершена согласно ЖХ-МС. Реакционную смесь выливали в воду (5 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (15 мл×2). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали при помощи препаративной ТСХ (этилацетат/петролейный эфир = 1:0) с получением трет-бутил-3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3,3-дифторциклобутанкарбонная кислота)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоновой кислоты (80 мг, выход 12,00%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) Рассчитано для C₂₃H₂₅F₂N₉O₃ [M+H]⁺ 514, обнаружено 514.

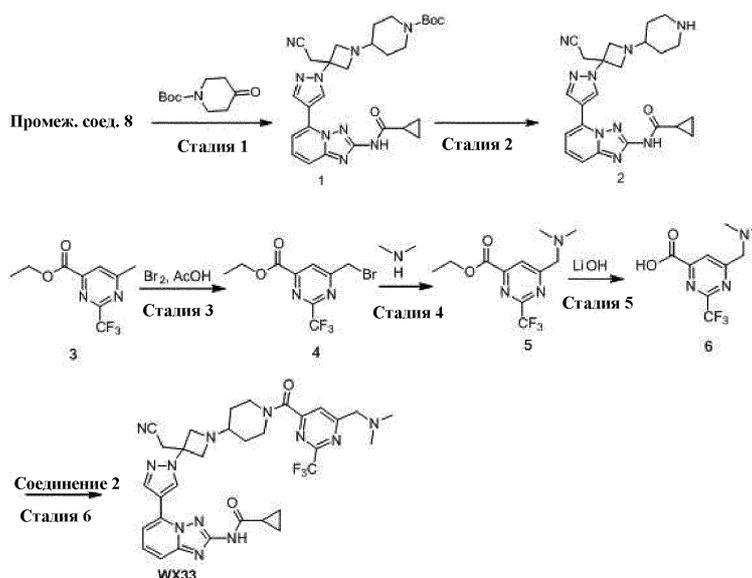
Стадия 6: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид

К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-[4-[2-[(3,3-дифторциклобутанкарбонная кислота)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоновой кислоты (80 мг) в дихлорметане (5 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (765 мг, 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакция была завершена согласно ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид (100 мг, неочищенный продукт, соль ТФК) в виде твердого вещества коричневого цвета. Указанный продукт использовали на следующем этапе без очистки. МС (ESI) Рассчитано для C₁₈H₁₇F₂N₉O [M+H]⁺ 414, обнаружено 414.

Стадия 7: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид (WX32)

К N-[5-[1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3,3-дифторциклобутанкарбоксамиду (100 мг, 189,61 мкмоль, соль ТФК) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторметансульфонилхлорид (38 мг, 227,5 ммоль) и затем добавляли триэтиламин (96 мг, 948,1 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакция была завершена согласно ЖХ-МС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(трифторметилсульфонил)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-2-ил]-3,3-дифторциклобутанкарбоксамид (3 мг, выход 2,9%) в виде белого твердого вещества. МС (ESI) Рассчитано для C₁₉H₁₆F₅N₉O₃S [M+H]⁺ 546, обнаружено 546.

Пример 27.



Стадия 1: Получение трет-бутил трет-бутил 4-[3-(цианометил)-3-[4-[2-(циклопропилкарбонил)амино]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил]пиридилбутан-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (1)

К промежуточному соединению 8 (250 мг, 689,9 мкмоль) и трет-бутил-4-оксопиперидинкарбоксилат (137 мг, 689,9 мкмоль) и NaBH(OAc)₃ (292 мг, 1,4 ммоль), растворенным в ТГФ (3 мл), добавляли DIEA (446 мг, 3,5 ммоль). Систему вакуумировали и заполняли азотом. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч.

После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, реакционную смесь фильтровали и фильтрат промывали водой (3 мл), а затем экстрагировали ЕА (5 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (ДХМ/МеОН = 20/1) с получением твердого вещества желтого цвета (143,00 мг, выход 37,99%). МС (ESI) Рассчитано для $C_{28}H_{35}N_9O_3$ $[M+H]^+$ 546, обнаружено 546.

Стадия 2: Получение N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(4-пиперидин)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-]пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамида (2)

К трет-бутил-трет-бутил-4-[3-(цианометил)-3-[4-[2-(циклопропилкарбонил)амино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-5-ил]пиримидилбутан-1-ил]азетидин-1-ил]пиперидин-1-карбоксилату (143 мг, 262,1 мкмоль), растворенному в дихлорметане (5 мл), добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 3 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением твердого вещества желтого цвета (56 мг, неочищенный продукт). Указанный продукт использовали на следующем этапе без очистки. МС (ESI)

Рассчитано для $C_{23}H_{27}N_9O$ $[M+H]^+$ 446, обнаружено 446.

Стадия 3: Получение этил-этил-6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (3)

К этил-6-метил-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилату (2,0 г, 8,5 ммоль), растворенному в уксусной кислоте (12 мл), добавляли по каплям Br_2 (1,4 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 80°C для прохождения взаимодействия в течение 30 мин. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток отделяли при помощи препаративной хроматографии (PE/EA = 3/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (610 мг, выход 12,3%). МС (ESI) Рассчитано для $C_9H_8BrF_3N_2O_2$ $[M+H]^+$ 313, обнаружено 313.

Стадия 4: Получение этил-этил-6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилата (4)

К этил-этил-6-(бромметил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилату (610 мг, 2,0 ммоль) и N-диметилметанамину (318 мг, 3,9 ммоль), растворенным в дихлорметане (20 мл), добавляли по каплям триэтиламин (592 мг, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 0,5 ч. После того, как ЖХМС показала, что реакция завершена, фильтрат промывали водой (20 мл), а затем экстрагировали ЕА (20 мл×3). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата. Остаток отделяли при помощи препаративной хроматографии (PE/EA = 3/1) с получением жидкости желтого цвета (310 мг, выход 51,6%). МС (ESI)

Рассчитано для $C_{11}H_{14}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 278, обнаружено 278.

Стадия 5: Получение 6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоновой кислоты (5)

К этил-этил-6-[(диметиламино)метил]-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбоксилату (310 мг, 1,1 ммоль), растворенному в тетрагидрофуране (8 мл) и воде (2 мл), добавляли гидроксид лития (54 мг, 2,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C в течение 0,5 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную смесь дистиллировали при пониженном давлении с удалением растворителя и с получением маслянистой жидкости желтого цвета (314 мг), которую использовали непосредственно без очистки. МС (ESI)

Рассчитано для $C_9H_{10}F_3N_3O_2$ $[M+H]^+$ 250, обнаружено 250.

Стадия 6: Получение N-(5-(1-(3-(цианометил)-1-(1-(6-((диметиламино)метил)-2-(трифторметил)пиримидин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)азетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]циклопропанкарбоксамида (WX33)

К раствору N-[5-[1-[3-(цианометил)-1-(4-пиперидин)азетидин-3-ил]пиразол-4-ил]-[1,2,4]триазоло[1,5-пиридин-2-ил]циклопропанкарбоксамида (48 мг, 107,7 мкмоль), соединения 2 (27 мг, 107,7 мкмоль), EDCI (52 мг, 269,4 мкмоль) и HOBT (36 мг, 269,4 мкмоль), растворенным в ДМФ (3 мл), добавляли ТЭА (55 мг, 538,7 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 26°C для прохождения взаимодействия в течение 12 ч. После того, как ЖХМС показала завершение реакции, указанную реакционную смесь растворяли в ЕА (10 мл) и воде (10 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали ЕА (2×15 мл) дважды. Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, дистиллировали при пониженном давлении с удалением фильтрата, отделяли при помощи препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (WX33) (5 мг, выход 6,9 %).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ = 9,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,57 (ddd, J=1,1, 8,1, 18,9 Гц, 2H), 3,87-3,73 (m, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,50 (d, J=10,3 Гц, 1H), 1,38-1,28 (m, 4H), 1,11-1,05 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H). МС (ESI)

Рассчитано для $C_{33}H_{35}F_3N_{12}O_2 [M+H]^+$ 677, обнаружено 677.

Тестирование активности киназ Jak1, Jak2 и Jak3 in vitro

Экспериментальные материалы

Рекомбинантная протеаза человека JAK1, JAK2 и JAK3 была приобретена в Life technology. Пептид LANCE Ultra ULight™ -JAK-1 (Tyr1023) и антифосфотирозин LANCE Eu-W1024 (PT66) были приобретены в PerkinElmer. Использовали многомодовый анализатор ELISA, Envison (PerkinElmer).

Экспериментальный метод

Испытуемое соединение разбавляли в соответствии с градиентом трехкратной концентрации с конечной концентрацией от 10 мкМ до 0,17 нМ всего при 11 концентрациях, каждая концентрация с двумя комплексными отверстиями, при этом содержание ДМСО при обнаружении составляло 1%.

Ферментативная реакция JAK1

2 нМ белковой киназы JAK1, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023), 38 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH = 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRIJ-35. Планшет представлял собой планшет White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer).

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 90 мин и реакционная система представляла собой 10 мкл.

Ферментативная реакция JAK2

0,02 нМ белковой киназы JAK2, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023), 12 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH = 7,5), 10 мМ MgCh, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRIJ-35. Планшет представлял собой планшет White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer).

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 60 мин и реакционная система представляла собой 10 мкл.

Ферментативная реакция JAK3

0,05 нМ белковой киназы JAK3, 50 нМ пептида LANCE Ultra ULight™-JAK-1 (Tyr1023), 4 мкМ АТФ, 50 мМ HEPES (pH = 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA, 2 мМ DTT, 0,01% BRIJ-35. Планшет представлял собой планшет White Proxiplate 384-Plus (PerkinElmer).

Реакцию проводили при комнатной температуре в течение 90 мин и реакционная система представляла собой 10 мкл.

Определение реакции

В реакционный планшет добавляли 10 мкл детектирующего реагента, при этом конечная концентрация антифосфотирозина LANCE Eu-W1024 (PT66) составляла 2 нМ, конечная концентрация EDTA составляла 10 нМ, инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин, использовали ридер Envison.

Анализ данных

Полученные данные пересчитывали в коэффициент ингибирования (%) по следующей формуле: коэффициент ингибирования (%) = (Мин. отношение) / (Макс-Мин) × 100%.

Подбор кривой по четырем параметрам (модель 205 в XLFIT5, iDBS) давал данные IC₅₀, как показано в табл. 1.

Таблица 1

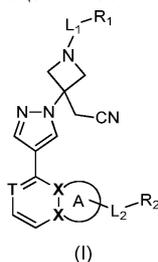
Соединение	ЖАК2 (нМ)	ЖАК1/ЖАК2 (раз)	ЖАК3/ЖАК2 (раз)
Тофациниб	4	0,5	0,075
WX00	B	F1	F4
WX01	B	F2	F3
WX02	A	F1	F3
WX03	B	F2	F3
WX04	B	F1	F3
WX05	B	F1	F3
WX06	B	F1	F3
WX07	B	F2	F4
WX08	A	F1	F4
WX09	A	F1	F4
WX10	C	F1	F1
WX11	C	F2	F3
WX12	B	F2	F3
WX13	A	F3	F4
WX14	A	F2	F4
WX15	A	F1	F4
WX16	A	F1	F3
WX17	B	F1	F3
WX18	A	F1	F3
WX19	B	F1	F3
WX20	A	F1	F4
WX21	A	F1	F4
WX22	C	F1	F3
WX23	C	F1	F3
WX24	B	F3	F4
WX25	C	F3	F2
WX26	C	F3	F3
WX27	A	F3	F2
WX28	A	F3	F4
WX29	A	F3	F4
WX30	A	F2	F4
WX31	C	F2	F3
WX32	C	F2	F3
WX33	B	F1	F3

A ≤ 10 нМ; 10 < B ≤ 100 нМ; 100 < C ≤ 1000 нМ; 1 ≤ F1 ≤ 5; 5 < F2 ≤ 10; 10 < F3 ≤ 25; 25 < F4 ≤ 100

Выводы: Селективность соединений согласно настоящему изобретению к ЖАК2 выше, чем селективность тофациниба.

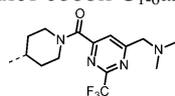
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где

R₁ представляет собой H или представляет собой C₁₋₆алкил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₇циклоалкил или



необязательно замещенные 1, 2, 3 или 4R;

L₁, L₂ независимо представляют собой одинарную связь, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=O)- или -NHC(=O)-;

R₂ представляет собой H или представляет собой NH₂, C₁₋₆алкил, C₁₋₆гетероалкил, C₃₋₇циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2, 3 или 4R;

кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил;

X независимо представляет собой N или C;

T представляет собой N или C(R);

R представляет собой H, галоген, NH₂, CN или OH или представляет собой C₁₋₃алкил, C₁₋₃-

гетероалкил, C_{3-6} -циклоалкил или 3-6-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенные 1, 2, 3 или 4R';

R' представляет собой галоген, OH, CN или NH_2 ;

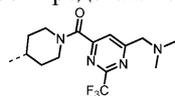
при этом "гетеро" обозначает гетероатомы или гетерогруппы, которые независимо представляют собой O, S, N, C(=O), S(=O) или S(=O)₂;

количество гетероатомов или гетерогрупп независимо равно 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R независимо представляет собой H, галоген, OH, NH_2 или CN или представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{1-3} -гетероалкил, необязательно замещенные 1, 2, 3 или 4R', где "гетеро" представляет собой O или N.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, где R представляет собой H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH_2 , Me или Et.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R₁ представляет собой H или представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{1-3} -алкил-S- C_{1-3} -алкил-, C_{1-6} -гетероалкил, где "гетеро" представляет собой O, C_{1-3} -гетероалкил, где "гетеро" представляет собой N или

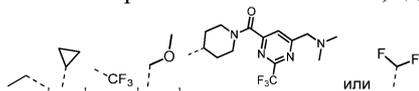


необязательно замещенные 1, 2, 3 или 4R.

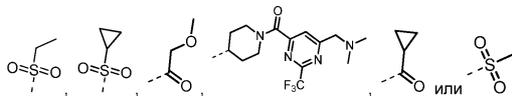
5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где R₁ представляет собой H или

выбран из Me, , , необязательно замещенных 1, 2, 3 или 4R.

6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.4, где R₁ представляет собой H, Me,

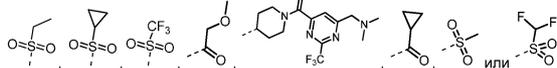


7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R₁-L₁- представляет собой H или представляет собой



необязательно замещенные R.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.7, где R₁-L₁- представляет собой H,



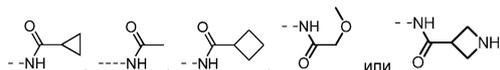
9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R₂ представляет собой H, NH_2 , или представляет собой C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, 3-6-членный гетероциклоалкил, C_{1-3} -алкил-S- C_{1-3} -алкил- или C_{1-6} -гетероалкил, необязательно замещенные R, где "гетеро" представляет собой O или N.

10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.9, где R₂ представляет собой

H или NH_2 , или представляет собой Me, , необязательно замещенные R.

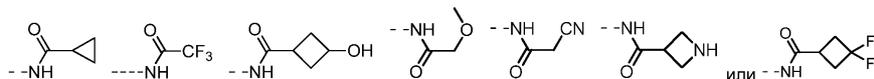
11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.9, где R₂ представляет собой H, NH_2 , ,

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где R₂-L₂- представляет собой H или представляет собой NH_2 ,



необязательно замещенные R'.

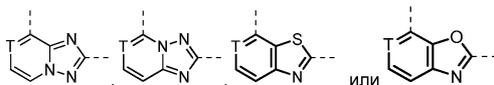
13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.12, где R₂-L₂- представляет собой H, NH_2 ,



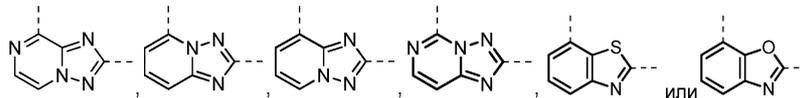
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, где указанное кольцо A представляет собой 1,3,4-триазазол, имидазол, оксазол или тиазол.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.14, где кольцо A представляет собой .

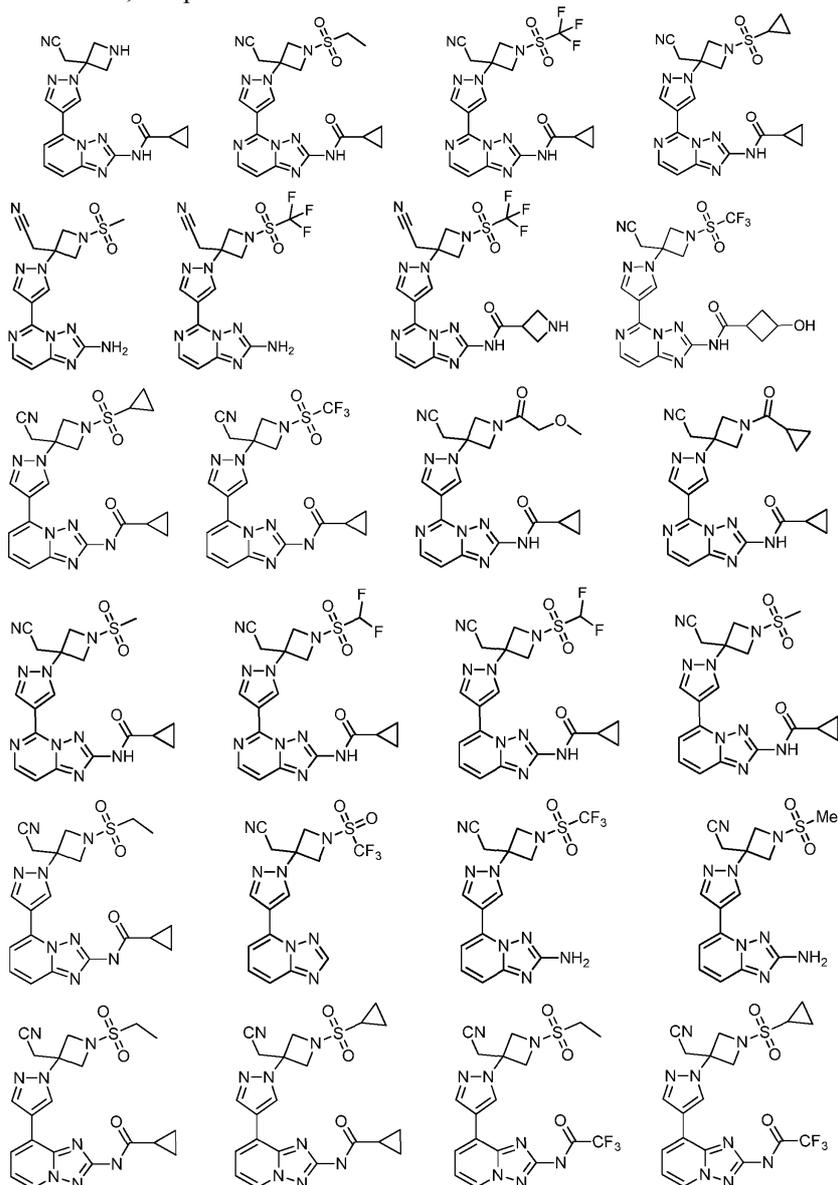
16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1 или 14, где структурная единица



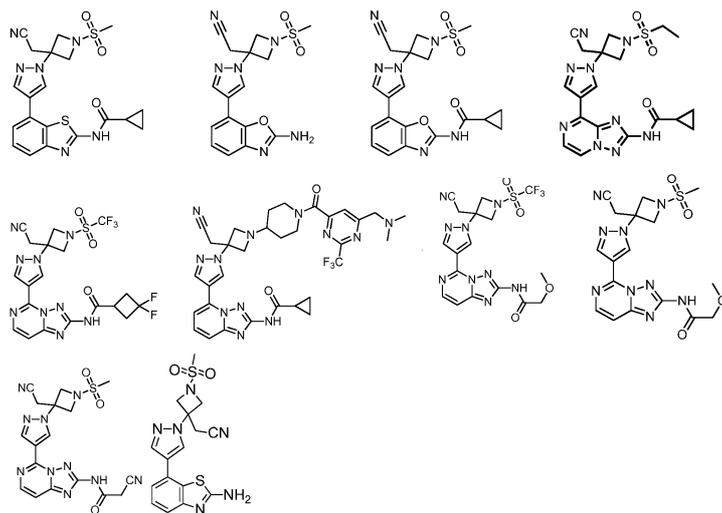
17. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.16, где структурная единица



18. Соединение по п. 1, выбранное из



036058



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2