

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090843 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.24

(22) Дата подачи заявки
2018.10.30

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРЫ ВТК

(31) 62/581,967

(32) 2017.11.06

(33) US

(86) PCT/US2018/058104

(87) WO 2019/089512 2019.05.09

(71) Заявитель:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(74) Представитель:
Парамонова К.В., Глухарёва
А.О., Лыу Т.Н., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Гизатуллина Е.М., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Лебедев В.В.
(RU)

(72) Изобретатель:
Генри Кеннет Джеймс Джуниор,
Хилевич Альберт, Каклиш Стивен
Ли, Партридж Кэтрин Мари, Куимби
Стивен Джеймс (US)

(57) В настоящем изобретении предложены соединения ингибиторы ВТК, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтические композиции и способы применения указанных соединений, солей или композиций для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит.

A1

202090843

202090843

A1

СОЕДИНЕНИЯ ИНГИБИТОРЫ ВТК

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами тирозинкиназы, в частности, ингибиторами тирозинкиназы Брутона (“ВТК”), и подходят для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит (“RA”), рассеянный склероз (“MS”) и/или системная красная волчанка (“SLE”). Также предложены способы получения указанных ингибиторов, фармацевтических композиций, содержащих указанные ингибиторы, и способы применения указанных соединений и композиций.

Несмотря на прогресс, достигнутый в лечении RA, остается значительная неудовлетворенная потребность в улучшенных способах лечения для обеспечения безопасного и эффективного лечения указанного и других аутоиммунных или воспалительных состояний. В современных способах лечения применяют нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, глюкокортикоиды и модифицирующие течение заболевания противоревматические лекарственные средства (DMARD), такие как метотрексат, ингибиторы Янус-киназы, ингибиторы фактора некроза опухолей, модификаторы костимуляции, ингибиторы интерлейкина-6 и лекарственные средства, элиминирующие В-клетки. Однако, сообщалось, что указанные агенты обладают различными побочными эффектами, и лечение биологическими агентами требует инъекций, которых некоторые пациенты могут предпочитать избегать. Кроме того, современная парадигма для лечения RA требует длительного применения агрессивной иммуносупрессии, которая вызывает устойчивую ремиссию менее, чем у 50% пациентов (см. F.H. Prince, *et al.*, *Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice*, *Arthritis Res. Ther.* 14 (2) (2012) R68, *Targeted Treatments for Rheumatoid Arthritis 2*, Burmesterm G.R. and Pope, J.E., *Lancet* (2017), 389:2238-2248).

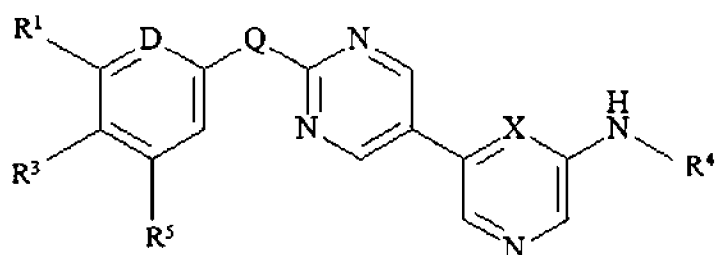
ВТК является членом ТЕС семейства нерецепторных тирозинкиназ. Она является необходимой для передачи сигналов и ответов, опосредованных В-клеточным рецептором (BCR), которые поддерживают репертуар В-клеток. Передача сигналов посредством BCR контролирует ряд эффекторных ответов, включая активацию, пролиферацию и дифференцировку клеток, продуцирующих созревшие антитела. Полагают, что ингибиторы ВТК подходят для ингибирования продукции аутоантител и, таким образом, для лечения заболеваний, опосредованных аутоантителами. ВТК также экспрессируется в других гемопоэтических клетках, таких как моноциты, макрофаги и тучные клетки, где она регулирует определенные иммунные ответы, такие как продукция TNF, стимулируемая посредством Fc-рецепторов. Таким образом, опосредованное TNF воспаление может

модулироваться низкомолекулярными ингибиторами ВТК. Доклинические исследования низкомолекулярных ингибиторов ВТК продемонстрировали эффективность в моделях коллаген-индуцированного артрита и волчанки (см., например, *Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis*, Whang J. A. and Chang B.Y., Drug Discovery Today (2014), Volume 19, Number 8, 1200-1224). Таргетирование ВТК низкомолекулярными ингибиторами может обеспечивать преимущества по сравнению с биологической терапией в случае RA, такие как модулирование В-клеточных ответов, и/или активация, при лучшем поддержании желаемой иммунокомпетентности (см., например, *Targeting B cells in treatment of autoimmunity*, Franks, S. E., et al., Current Opinion in Immunology (2016), 43:39-45).

Соответственно, остается неудовлетворенная потребность в улучшенных агентах, которые могут обеспечивать комбинированный профиль безопасного, эффективного и удобного лечения воспалительного и/или аутоиммунного заболевания без недостатков, которыми обладают существующие агенты. В опубликованной заявке на патент США № US 2014/0162983 описаны некоторые композиции и способы получения пиримидиновых и пиридиновых соединений с ингибирующей ВТК активностью и перечислены соединения, являющиеся подходящие для лечения ряда заболеваний, включая рак, волчанку, аллергические расстройства, болезнь Шегрена и ревматоидный артрит.

В настоящем изобретении предложены альтернативные соединения, которые подходят для лечения аутоиммунных заболеваний, таких как RA, MS и/или SLE. Кроме того, предложенные соединения удовлетворяют потребность в лечении опосредованных ВТК состояний с улучшенными эффективностью и профилями побочных эффектов и/или переносимости. Соединения согласно настоящему изобретению являются ингибиторами ВТК и демонстрируют сильное ингибирование ВТК с благоприятной селективностью по сравнению с другими ТЕС тирозинкиназами. Полагают, что соединения согласно настоящему изобретению, как таковые, подходят для лечения состояний, при которых играет роль передача сигналов ВТК, таких как RA, MS и/или SLE.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы:



Формула I

где:

D представляет собой $-CR^2-$ или N,

Q представляет собой O или NH,

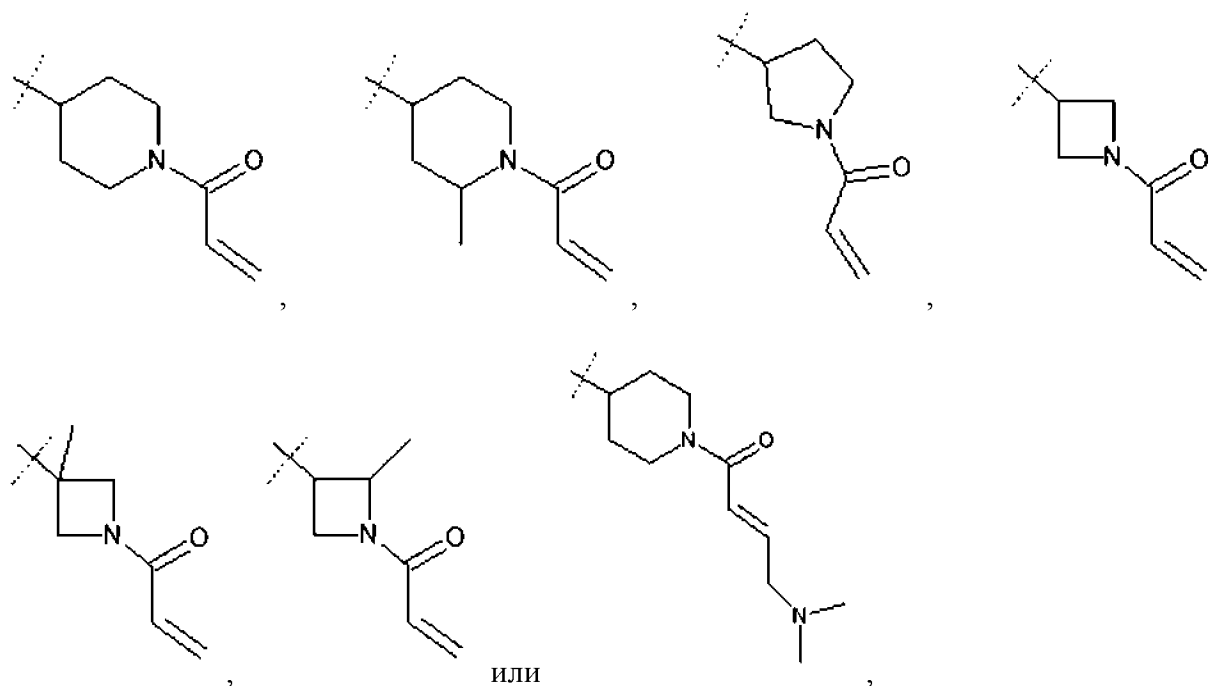
X представляет собой $-CH-$ или N,

R^1 представляет собой -H, -Cl, -F, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-C\equiv CH$,

5 R^2 представляет собой -H, -F или $-OCF_3$,

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F,

R^4 представляет собой

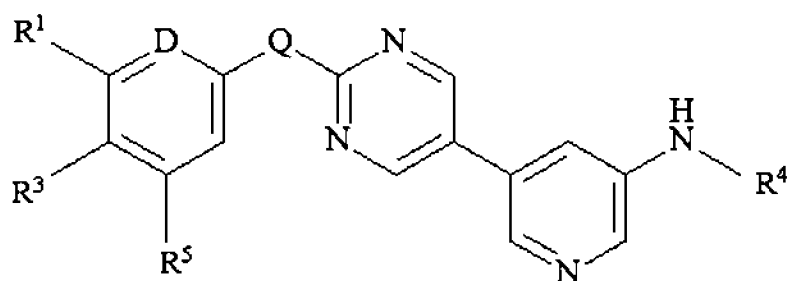


10 R^5 представляет собой -H или -F,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы I, как определено выше, где D представляет собой $-CR^2-$, R^1 представляет собой -Cl, R^3 представляет собой -H, и R^5 представляет собой -H.

15 В настоящем изобретении предложено соединение формулы Ia:



Формула Ia

где:

D представляет собой $-CR^2-$ или N,

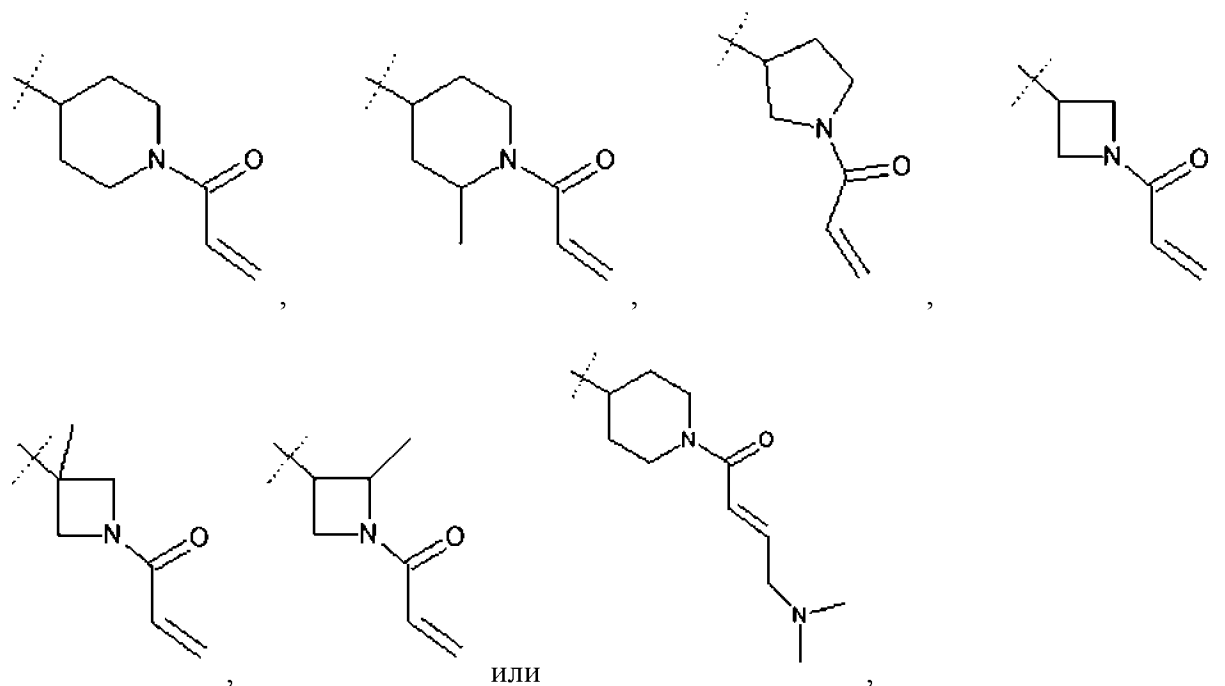
Q представляет собой O или NH,

R¹ представляет собой -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃ или -C≡CH,

R² представляет собой -H, -F или -OCF₃,

R³ представляет собой -H, -Cl или -F,

5 R⁴ представляет собой

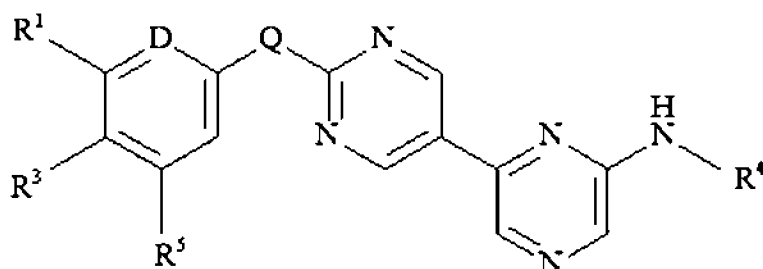


R⁵ представляет собой -H или -F,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10 В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы Ia, как определено выше, где D представляет собой -CR²-, R¹ представляет собой -Cl, R³ представляет собой -H, и R⁵ представляет собой -H.

В настоящем изобретении предложено соединение формулы Ib:



15

Формула Ib

где:

D представляет собой -CR²- или N,

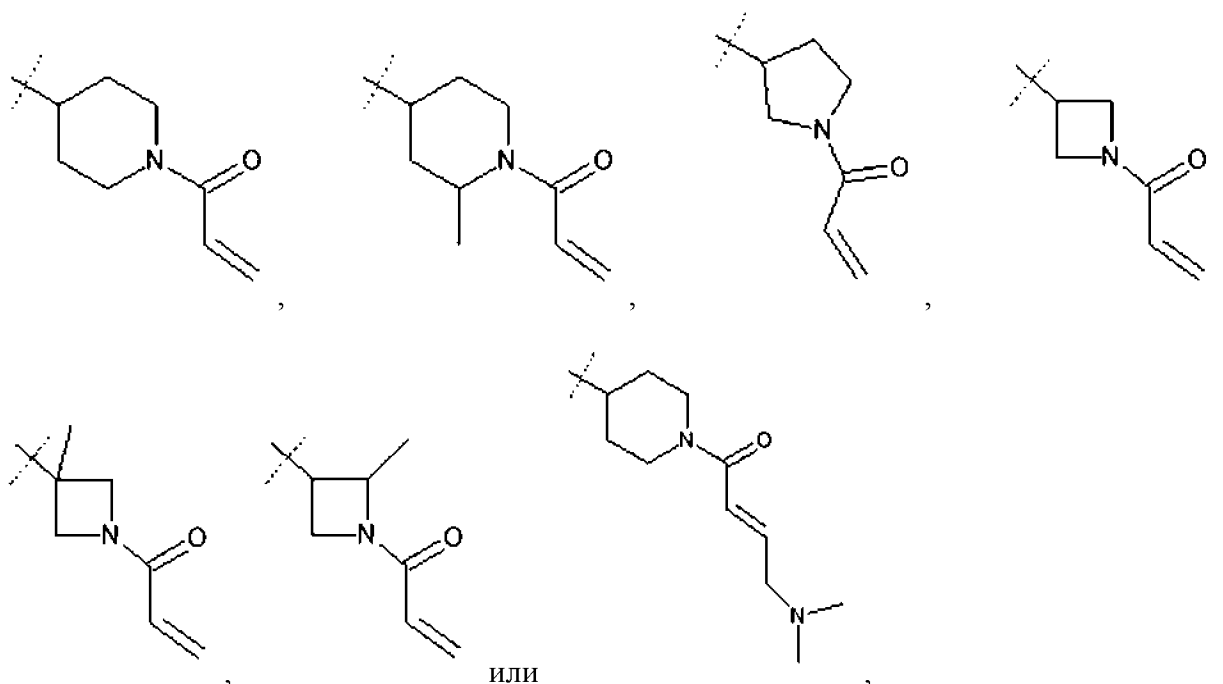
Q представляет собой O или NH,

R¹ представляет собой -H, -Cl, -F, -CN, -CH₃, -CF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -OCF₃ или -C≡CH,

R^2 представляет собой -H, -F или $-OCF_3$,

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F,

R^4 представляет собой



R^5 представляет собой -H или -F,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В предпочтительном варианте реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы Ib, как определено выше, где D представляет собой $-CR^2$, R^1 представляет собой -Cl, R^3 представляет собой -H, и R^5 представляет собой -H.

Следующие конкретные варианты реализации представляют собой соединения и/или соли формулы I, Ia и/или Ib.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, или его фармацевтически приемлемая соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из группы, состоящей

из:

1-[3-[[5-[2-(3-хлор-2-фтор-фенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

3-[5-[5-[(1-проп-2-еноилазетидин-3-ил)амино]-3-пиридил]пиримидин-2-ил]оксибензонитрила;

1-[3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)-4-фтор-фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-3-метил-азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-хлор-4-фтор-фенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-этинилфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

(S)-1-(3-((5-(2-((3-(дифторметокси)фенил)амино)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)амино)пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

- 1-[(3S)-3-[(5-{2-[(6-метилпиридин-2-ил)амино]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметил)анилино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 5 1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[4-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 10 1-[4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[4-[[5-[2-(2-пиридиламино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- (E)-1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она;
- 15 1-[3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 20 1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 25 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-3-метил-азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 30 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-2-метил-азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она, изомера 1;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[6-[2-(3-хлор-4-фтор-анилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

5 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

10 1-[4-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;

1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[6-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

15 1-[3-[[6-[2-(4-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[3-[[6-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

20 1-[3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;

(E)-1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она;

25 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она и

1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-2-метил-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она,

или его фармацевтически приемлемая соль.

30 Также в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вещество-носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

35 Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Кроме того, в настоящем

Также в настоящем изобретении предложен 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)феноксипиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения ревматоидного артрита. Также в настоящем изобретении предложен 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)феноксипиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рассеянного склероза. Также в настоящем изобретении предложен 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)феноксипиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения системной красной волчанки. Также в настоящем изобретении предложен 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)феноксипиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения синдрома Шегрена. Также в настоящем изобретении предложен 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)феноксипиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пемфигуса.

Также в настоящем изобретении предложен 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфеноксипиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения ревматоидного артрита. Также в настоящем изобретении предложен 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфеноксипиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рассеянного склероза. Также в настоящем изобретении предложен 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфеноксипиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения системной красной волчанки. Также в настоящем изобретении предложен 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфеноксипиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения синдрома Шегрена. Также в настоящем изобретении предложен 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфеноксипиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения пемфигуса.

Также в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения ревматоидного артрита. Также в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения рассеянного склероза. Также в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I, Ia и/или Ib или его

фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения системной красной волчанки. Также в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения синдрома Шегрена. Также в настоящем изобретении предложено применение соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтической соли для производства лекарственного средства для лечения пемфигуса.

В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы I, Ia и/или Ib и фармацевтически приемлемое вещество-носитель или разбавитель, для применения для лечения ревматоидного артрита. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы I, Ia и/или Ib и фармацевтически приемлемое вещество-носитель или разбавитель, для применения для лечения рассеянного склероза. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы I, Ia и/или Ib и фармацевтически приемлемое вещество-носитель или разбавитель, для применения для лечения системной красной волчанки. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы I, Ia и/или Ib и фармацевтически приемлемое вещество-носитель или разбавитель, для применения для лечения синдрома Шегрена. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы I, Ia и/или Ib и фармацевтически приемлемое вещество-носитель или разбавитель, для применения для лечения пемфигуса.

Также в настоящем изобретении предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемой соли. Также в настоящем изобретении предложен способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемой соли. Также в настоящем изобретении предложен способ лечения системной красной волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемой соли. Также в настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома Шегрена, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемой соли. Также в настоящем изобретении предложен способ лечения пемфигуса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении
5 предложен способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении предложен способ лечения системной красной волчанки, включающий введение пациенту,
10 нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома Шегрена, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли. В настоящем изобретении предложен способ лечения пемфигуса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она или его фармацевтически приемлемой соли.
15

Термин “фармацевтически приемлемая соль” включает соль присоединения кислоты, которая существует в соединении с основной частью соединения формулы I, Ia и/или Ib. Такие соли включают фармацевтически приемлемые соли, например, соли, перечисленные в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, которые известны специалистам в
20 данной области техники.

В дополнение к фармацевтически приемлемым солям в настоящем изобретении рассматриваются другие соли. Они могут служить в качестве промежуточных соединений при очистке соединений или при получении других фармацевтически приемлемых солей или могут быть использованы для идентификации, характеристики или очистки
30 соединений согласно настоящему изобретению.

Применяемый в настоящем описании термин “пациент” относится к теплокровному животному, такому как, млекопитающее, и включает человека. Человек является предпочтительным пациентом. В конкретных вариантах реализации пациент дополнительно характеризуется как страдающий от аутоиммунного или воспалительного
35 заболевания, которое облегчается от снижения активности ВТК. Аутоиммунное или

воспалительное заболевание, которое, как ожидается, облегчается от снижения активности ВТК, включает RA, MS, волчанку и, в частности, SLE, MS, включая рецидивирующе-ремиттирующий рассеянный склероз (RRMS) и первично-прогрессирующий рассеянный склероз (PPMS), синдром Шегрена и пемфигус, включая пемфигус обыкновенный.

5 Специалист в данной области техники может лечить аутоиммунное или воспалительное заболевание путем введения пациенту, у которого в настоящее время проявляются симптомы, эффективного количества соединения формулы I, Ia и/или Ib. Таким образом, полагают, что применяемые в настоящем описании термины “лечение” и/или “излечение” относятся ко всем процессам, при которых может происходить
10 замедление, прерывание, блокирование, контролирование или прекращение прогрессирования существующего расстройства и/или его симптомов, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов расстройства. Лечение включает введение соединения согласно настоящему изобретению для лечения аутоиммунного или воспалительного заболевания или состояния у млекопитающего, особенно у человека,
15 которое облегчается при пониженном уровне активности ВТК, и включает: (а) ингибирование дальнейшего прогрессирования заболевания, т.е. блокирование его развития; и (b) облегчение заболевания, т.е. вызывание регрессии заболевания или расстройства или облегчение симптомов или их осложнений.

Применяемый в настоящем описании термин “эффективное количество” соединения
20 формулы I, Ia и/или Ib относится к количеству, которое эффективно при лечении расстройства, такого как аутоиммунное или воспалительное заболевание, описанное в настоящем описании. При определении эффективного количества или дозы соединения формулы I, Ia и/или Ib учитывают ряд факторов, включая вводимое соединение формулы I, Ia и/или Ib; осуществляют ли совместное введение других агентов; вид млекопитающего;
25 его размер, возраст и общее состояние здоровья; степень поражения или серьезность расстройства, такого как аутоиммунное или воспалительное заболевание; ответную реакцию у конкретного пациента; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; и другие соответствующие обстоятельства.

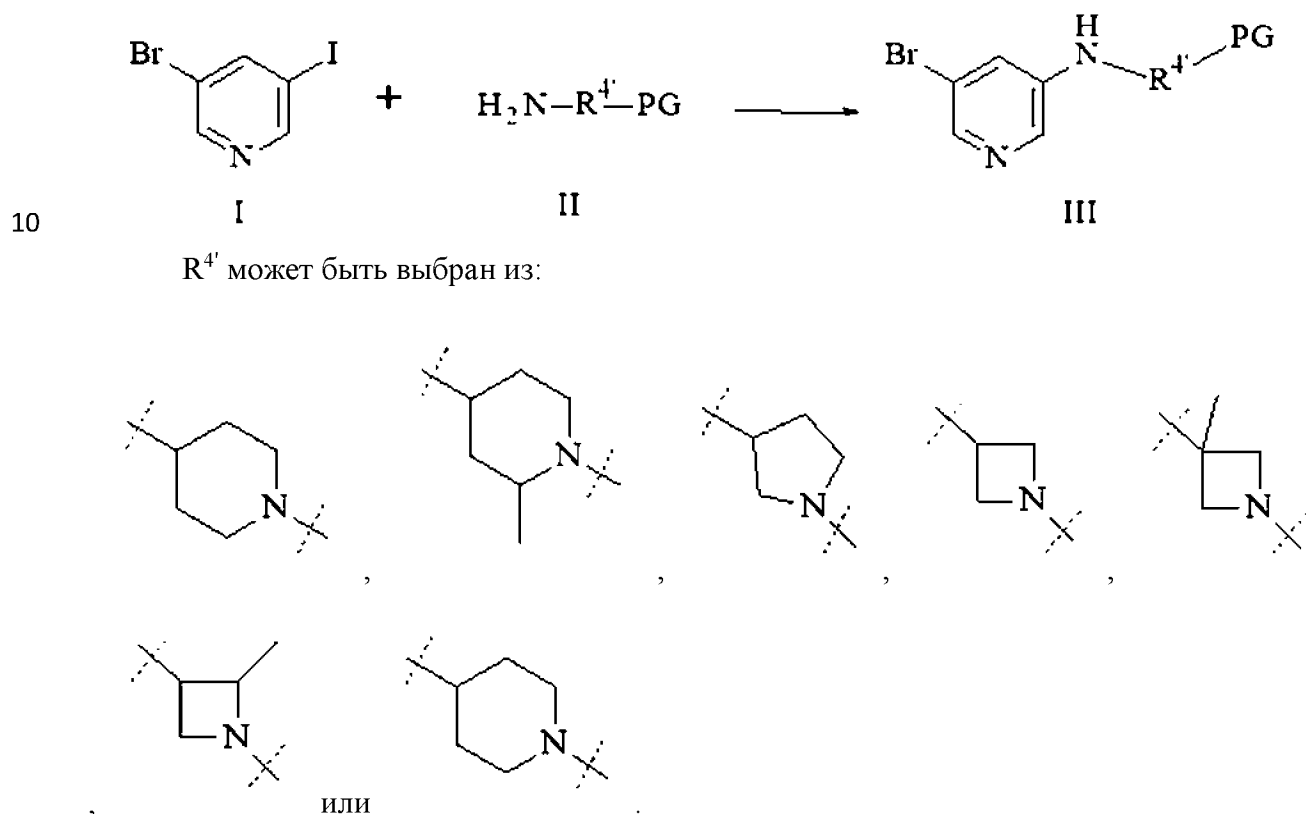
30 Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в виде фармацевтической композиции в сочетании с фармацевтически приемлемыми веществами-носителями или вспомогательными веществами, доли и природа которых определяются растворимостью и химическими свойствами, включая стабильность выбранного соединения, выбранный способ введения и стандартную фармацевтическую практику.
35 Соединения согласно настоящему изобретению, хотя и являются эффективными сами по

себе, также можно получать и вводить в форме их фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительные фармацевтические композиции можно получать в форме таблетки, капсулы, раствора для перорального введения или раствора для инъекций. Таблетка, капсула или раствор могут содержать соединение согласно настоящему изобретению в количестве, эффективном для лечения пациента, нуждающегося в лечении. Специалист в области приготовления лекарственных форм может легко выбрать подходящую форму и способ введения в зависимости от конкретных характеристик выбранного соединения, расстройства или состояния, подлежащей лечению, стадии расстройства или состояния и других соответствующих обстоятельств (см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, L.V. Allen, Editor, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, 2012).

Конкретные сокращения определены следующим образом: “AcOH” относится к уксусной кислоте; “Ac” относится к ацетилу; “ACN” относится к ацетонитрилу; “Bn” относится к бензилу; “BOC” относится к *трет*-бутилкарбонилокси; “BTK” относится к тирозинкиназе Брутона; “*n*-BuLi” относится к *n*-бутиллитию; “*втор*-BuLi” относится к *втор*-бутиллитию; “Bz” относится к карбобензилокси; “CIA” относится к коллаген-индуцированному артриту; “ДХМ” относится к дихлорметану или хлористому метилену; “DIPEA” относится к N,N-диизопропилэтиламину; “ДМФА” относится к N,N-диметилформамиду; “ДМА” относится к диметилацетамиду; “ДМСО” относится к диметилсульфоксиду; “DTT” относится к дитиотреитолу; “ЭДТА” относится к этилендиаминтетраацетату; “EGFR” относится к рецептору эпидермального фактора роста; “EGTA” относится к этиленгликоль-бис(β-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоте; “Et₂O” относится к простому этиловому эфиру или простому диэтиловому эфиру; “EtOAc” относится к этилацетату; “EtOH” относится к этанолу; “буфер FACS” относится к забуференному фосфатом солевого раствора (PBS), 2% телячьей сыворотке, 1 мМ ЭДТА и 0,1% азиду натрия, “ч” относится к часу или часам; “GST” относится к глутатион-S-трансферазе; “ГЭЦ” относится к гидроксипропилцеллюлозе; “HEPES” относится к 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфокислоте; “HwB” относится к цельной крови человека; “IC₅₀” относится к концентрации агента, которая обеспечивает 50% максимального ингибирующего ответа; “ЖХ-ИЭР/МС” относится к жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением; “LDA” относится к диизопропиламиду лития; “мин” относится к минуте или минутам; “Me” относится к метилу; “MeOH” относится к метанолу или метиловому спирту; “MTBE” относится к метил-*трет*-бутиловому эфиру; “NMP” относится к N-метилпирролидину или 1-метилпирролидину; “OAc” относится к ацетилокси; “³³P” относится к фосфору-33; “P80” относится к поверхностно-активному веществу полисорбат-80; “сп.пол.” относится к

способу получения. “РО” относится к пероральному введению; “фунт/дюйм²” относится к фунтам на квадратный дюйм; “КТ” относится к комнатной температуре; “ТЭА” относится к триэтиламину; “ТФК” относится к трифторуксусной кислоте; “ТГФ” относится к тетрагидрофурану. “НАТУ” относится к N-оксиду гексафторфосфата N-[(диметиламино)-1H-1,2,3-триазоло-[4,5-b]пиридин-1-илметиле]-N-метилметанаминия; “XPhos Palladacycle Gen 2” относится к хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладию(II). Изомер 1 относится к первому энантиомеру, который элюируется после хроматографической очистки в предоставленных условиях.

Схема 1



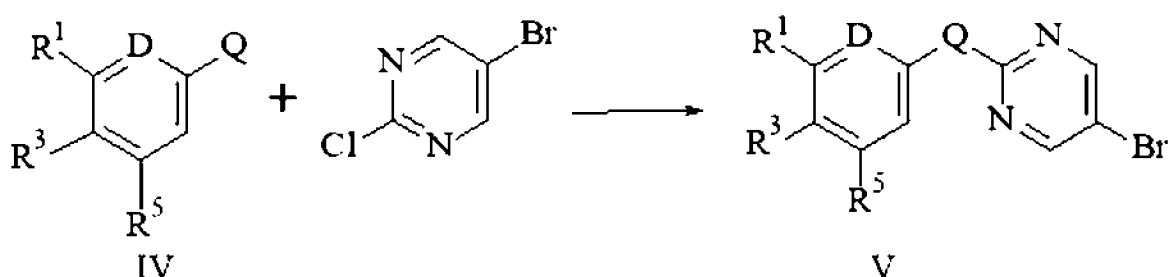
15 На схеме 1 представлено аминирование 3-бром-5-йодпиридина (I). Как хорошо документировано в литературе, различные условия можно использовать для реализации указанного сочетания, обычно включающего катализатор на основе переходного металла и соответствующий лигандный комплекс, такой как медь (сочетание Ульмана) в присутствии слабого основания, или палладий (реакция перекрестного сочетания Бухвальда-Хартвига). Подходящим образом защищенный дополнительный аминный фрагмент (выбранный из

20 R^{4'}, описанного выше) может присутствовать в аминном субстрате, участвующем в перекрестном сочетании, где защитную группу (PG) можно удалять и впоследствии функционализировать на последующих стадиях. Подходящие защитные группы включают, но не ограничиваются ими, BOC, Bz, Bn, Me, тритил или ацетил. Более конкретно, примерно 1 эквивалента подходящим образом замещенного амина, содержащего

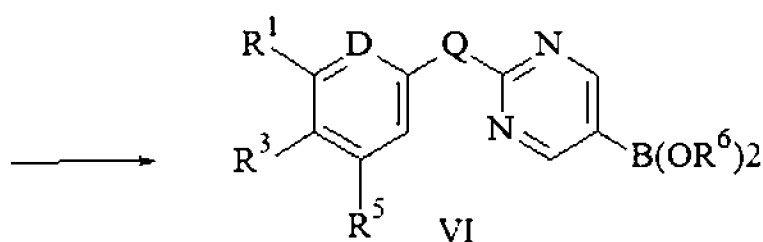
дополнительно защищенную аминогруппу (II), можно нагревать с примерно 0,75-1 эквивалентом 3-бром-5-йодпиридина в присутствии примерно 0,1-0,25 эквивалента источника меди (I), например, бромида меди (I), и примерно 0,1-0,25 эквивалента подходящего лигандного комплекса, например, BINOL или 1,1'-би-2-нафтола, в

5 подходящем полярном растворителе, таком как ДМФА или ДМСО, содержащем примерно 1,25-1,5 эквивалента подходящего основания, такого как фосфат калия или карбонат натрия, для получения защищенного N-арилированного аминного продукта (III).

Схема 2



Q = OH NH₂.
NHCH₃ или NH-PG



R⁶ = H или -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-

На схеме 2 представлено получение 2-оксо- и 2-аминопиримидин-5-илбороновых кислот и сложных эфиров (VI). Как правило, в реакции S_NAr, как хорошо известно специалисту в данной области техники, подходящим образом замещенный или полизамещенный фенол (IV; D = CR², где R² выбран из H, F или OCF₃; Q = OH; R¹, R³, R⁵ =

15 H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H), замещенный или полизамещенный анилин (IV; аминопиридин D = CR², где R² выбран из H, F или OCF₃; Q = OH; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H), замещенный или полизамещенный 2-аминопиридин (IV; D = N; Q = NH₂; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H) или N-замещенный аминопиридин

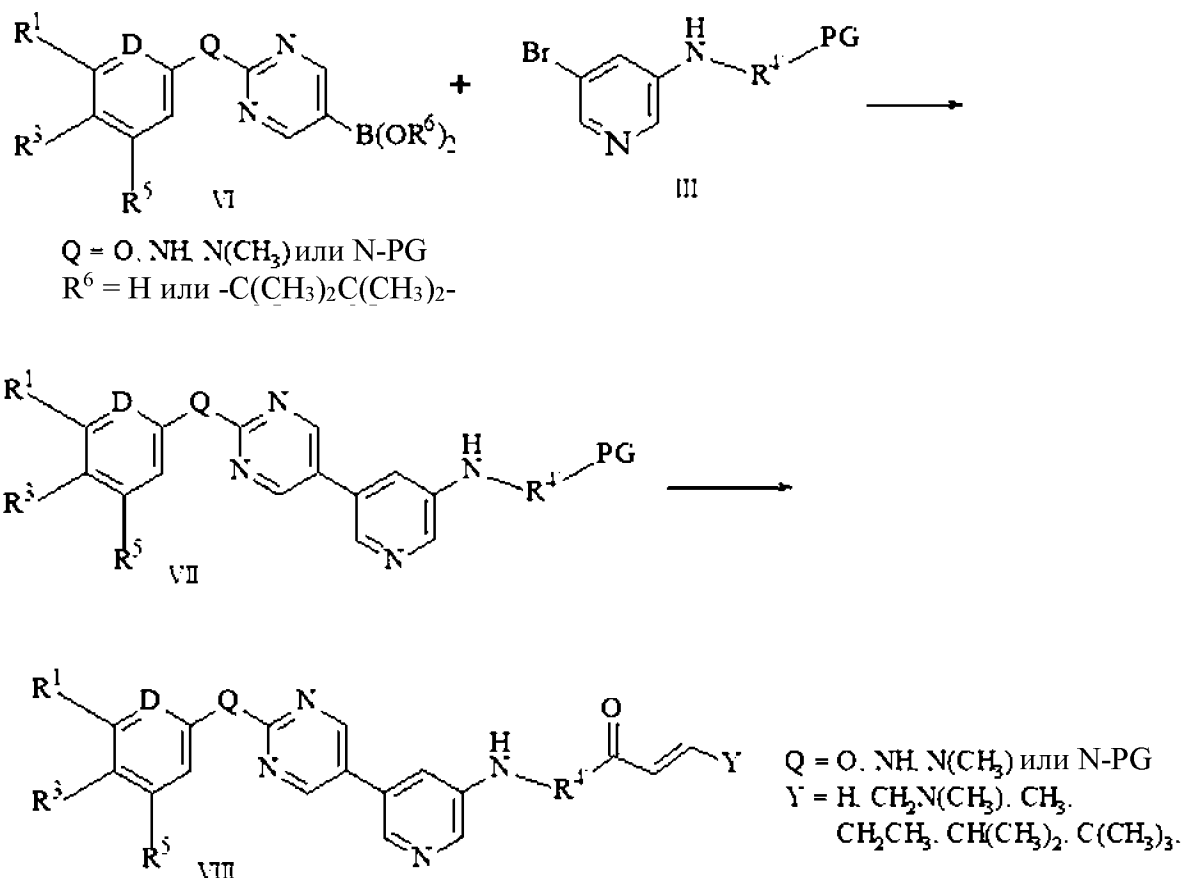
20 (IV; D = N; Q = NHCH₃ или, например, NH-PG, где PG представляет собой защитную группу, подходящую для легкого удаления, как хорошо описано в данной области техники)

можно связывать с 5-бром-2-хлорпиримидином, с неорганическим или ненуклеофильным основанием или без него, с получением подходящим образом замещенного или полизамещенного 2-фенокси-5-бромпиримидина (V ; $D = CR^2$, где R^2 выбран из H, F или OCF_3 ; $Q = O$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H),
5 подходящим образом замещенного или полизамещенного 2-аминофенил- 5-бромпиримидина (V ; $D = CR^2$, где R^2 выбран из H, F или OCF_3 ; $Q = N$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H) или подходящим образом замещенного или полизамещенного 2-аминопиридил-5-бромпиримидина (V , $D = N$; $Q = NH$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H), соответственно. Более
10 конкретно, примерно 1,0-1,25 эквивалента подходящим образом замещенного или полизамещенного фенола можно нагревать до примерно $100^\circ C$ совместно с примерно 1 эквивалентом 5-бром-2-хлорпиримидина и примерно 2,5 или более эквивалентами подходящего основания, такого как K_2CO_3 , в подходящем полярном органическом растворителе, например, ДМФА, с получением 2-(замещенного или
15 полизамещенного)фенокси-5-бромпиримидинового соединения (V ; $D = CR^2$, где R^2 выбран из H, F или OCF_3 ; $Q = O$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H). Более конкретно, примерно 1 эквивалент замещенного или полизамещенного анилина или 2-аминопиридина и примерно 1 эквивалент 5-бром-2-хлорпиримидина можно нагревать совместно при подходящей температуре в подходящем полярном органическом
20 растворителе, например, NMP, в условиях микроволнового излучения с получением 2-(замещенного или полизамещенного)анилино-5-бромпиримидинового соединения (V ; $D = CR^2$, где R^2 выбран из H, F или OCF_3 ; $Q = NH$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил, C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H) или 2-(замещенного или полизамещенного)аминопиридил-5-бромпиримидинового соединения (V ; $D = N$; $Q = NH$; $R^1, R^3, R^5 = H, Cl, Br, F, CH, C_{1-3}$ алкил,
25 C_{1-3} алкокси, CN, OCF_3 , OCF_2H), соответственно.

Превращение арилбромидов в бороновую кислоту ($R^6 = H$) или сложный боронатный эфир [$R^6 = -C(CH_3)_2C(CH_3)_2-$] хорошо известно в данной области техники. Бороновую кислоту VI ($R^6 = H$) можно получать из соединения типа V, например, в подходящем полярном органическом растворителе или смеси растворителей, например, ТГФ/толуол,
30 путем литий-галогенового обмена с применением *n*-BuLi, *втор*-BuLi или LDA при низкой температуре с гашением образующихся *in situ* разновидностей ариллития триалкилборатом. Последующий гидролиз в подходящем спиртовом растворителе может приводить к получению бороновой кислоты. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом замещенного 2-фенокси-5-бромпиримидина может быть растворен в примерно 4:1
35 смеси толуол:ТГФ и охлажден до примерно $-70^\circ C$. Примерно 1,2-1,6 эквивалента

триизопропилбората можно добавлять по каплям с последующим медленным добавлением примерно 1,3-1,6 эквивалента *n*-BuLi при -70°C. Добавление избытка MeOH после нагревания до КТ и добавление воды для регулирования pH для подкисления может приводить к получению подходящим образом замещенной 2-феноксипиримидин-5-илбороновой кислоты (VI; D = CR², как описано выше; Q = O; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H; R⁶ = H). Кроме того, сложный эфир пинакола и бороновой кислоты можно получать при помощи опосредованной переходным металлом реакции сочетания, как хорошо описано в данной области техники. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом 2-моно- или полизамещенного фенокси- или анилино-5-бромпириимидина (V; D = CR², как описано выше; Q = O или N; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H) или 2-моно- или полизамещенного аминопиридил-5-бромпириимидина (V; D = N; Q = NH; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H), соответственно, можно обрабатывать примерно 1,2 эквивалентами бис(пинаколато)диборона в присутствии примерно 0,1-0,2 эквивалента комплекса палладий-лиганд, например, комплекса тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ, и слабого основания, например, KOAc, NaOAc или K₂CO₃, в полярном органическом растворителе, например, Et₂O, ТГФ, ДМФА или 1,4-диоксане, в атмосфере аргона или азота при нагревании с получением соответствующего 2-моно- или полизамещенного фенокси- или анилино-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидина (VI; D = CR², как описано выше; Q = O или NH; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H; R⁶ = -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-) или соответствующего 2-моно- или полизамещенного аминопиридил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидина (VI; D = N; Q = NH; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H), соответственно.

Схема 3



На схеме 3 представлено получение соединений типа VIII (с R^{4'}, выбранным из групп, перечисленных выше), которые можно получать при помощи опосредованного

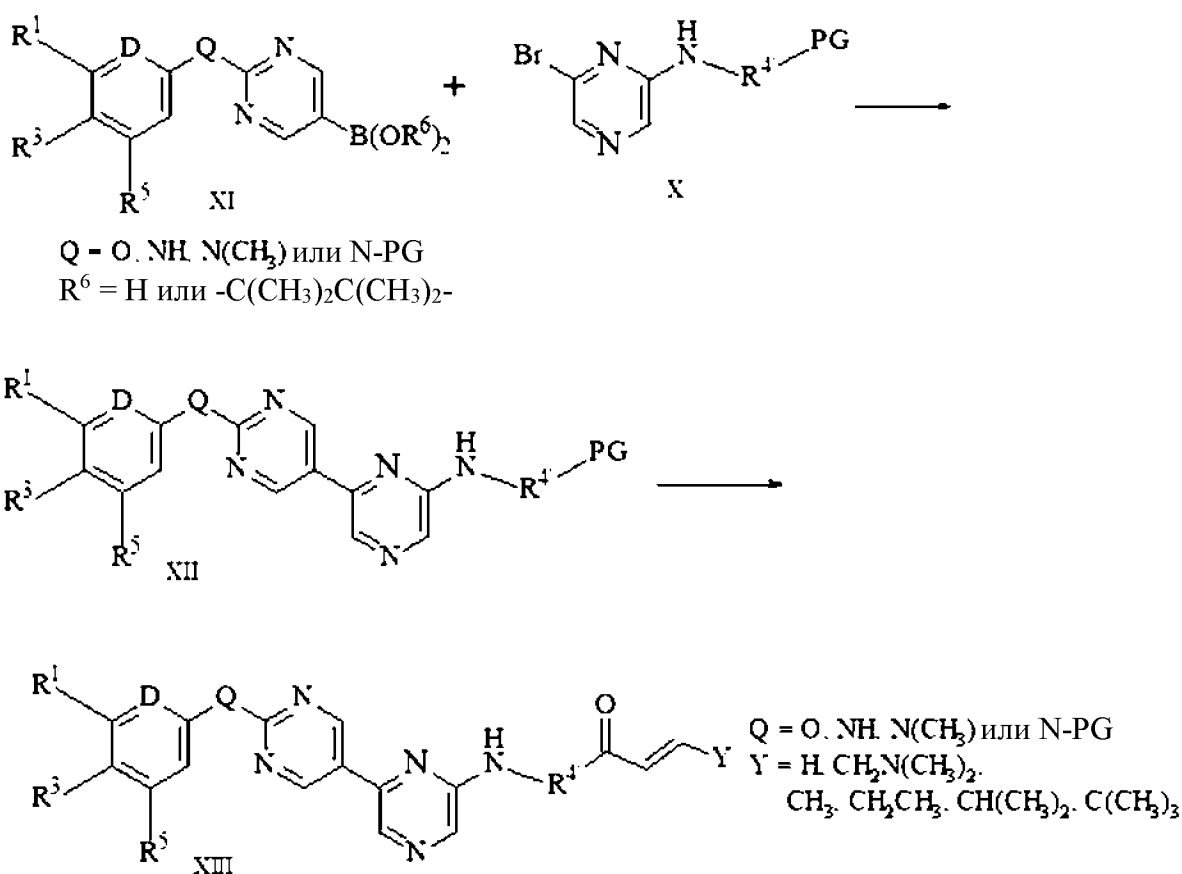
5 переходным металлом перекрестного сочетания, как хорошо описано в данной области техники, подходящим образом 3-замещенного 5-бромпридина III (с PG, как описано на схеме 1) и подходящим образом 2-замещенной пиримидин-2-илбороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты с получением аминозащищенного промежуточного соединения VII (с PG, как описано на схеме 1; D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме 2) с

10 последующим снятием защиты и ацилированием. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом замещенного 3-замещенного 5-бромпридина (III) можно нагревать при микроволновом облучении с примерно 1-1,2 эквивалентами соответствующей бороновой кислоты или эфира бороновой кислоты (VI, R = H или -C(CH₃)₂(CH₃)₂C-) и примерно 0,05-0,1 эквивалента комплекса палладий-лиганд, например, комплекса

15 тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) или дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ, в присутствии подходящего слабого основания, например, KOAc, CsCO₃, CsF или NaHCO₃, и смесью воды и подходящего полярного органического растворителя, например, ТГФ или 1,4-диоксана, с получением соединений типа VII (с PG, как описано на схеме 1, и D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме

Вн, Ме, тритил или ацетил. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом замещенного и монозащищенного диамина (II) можно греть с примерно 0,75-1 эквивалентом 2,6-дибромпиразина в присутствии примерно 1,25-1,5 эквивалента ненуклеофильного амина, такого как ТЭА, в подходящем полярном растворителе, таком как ДМФА или ДМСО, при нагревании при примерно 90°C в течение примерно 4-18 ч с получением защищенного N-арилированного аминного продукта (X).

Схема 5



На схеме 5 представлено получение соединений типа VIII, которые можно получать в условиях, аналогичных описанным на схеме 3, в частности, при помощи опосредованного переходным металлом перекрестного сочетания, как хорошо описано в данной области техники, подходящим образом 2-замещенного 5-галогенпиразина X (с PG, как описано на схеме 4) и подходящим образом 5-замещенного пиримидин-2-илбороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты XI (с D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме 2) с получением аминозащищенного промежуточного соединения XII (с PG, как описано на схеме 1; D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме 2). Можно осуществлять последующее снятие защиты и ацилирование, как описано на схеме 3, с получением желаемых соединений типа XII. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом замещенного 2-замещенного 6-галогенпиразина (X) можно нагревать при микроволновом

облучении с примерно 1-1,2 эквивалента подходящей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты XI и примерно 0,05-0,1 эквивалента комплекса палладий-лиганд, например, комплекса тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ, в присутствии подходящего слабого основания, например, KOAc, CsCO₃, CsF или NaHCO₃, и смесью воды и подходящего полярного органического растворителя, например, ТГФ или 1,4-диоксана, с получением соединений типа XI (с PG, как описано на схеме 4, и D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме 2). Последующее снятие защитной группы можно осуществлять в широком диапазоне условий, подходящих для указанной защитной группы, и хорошо известно в данной области техники. Более конкретно, примерно 1 эквивалент подходящим образом замещенного соединения типа XII, где PG = BOC, можно обрабатывать избытком подходящей кислоты, например, HCl или TФК, в подходящем органическом растворителе, например, ДХМ, EtOAc или ТГФ, с получением неочищенного амина со снятой защитой. Последующее ацилирование *in situ* с применением акрилоилхлорида или подходящим образом замещенного акрилоилхлорида можно проводить в присутствии подходящего ненуклеофильного органического основания, например, DIPEA или ТЭА, в подходящем органическом растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, при температуре от примерно КТ до -78°C с получением соединений типа XIII (с D, R¹, R³, R⁵ и Q, как описано на схеме 2). Более конкретно, примерно 1 эквивалент ранее описанного неочищенного амина со снятой защитой можно растворять в ДХМ в присутствии избытка DIPEA, охлаждать до -78°C и обрабатывать путем добавления по каплям примерно 1-1,1 эквивалента подходящим образом замещенного акрилоилхлорида, растворенного в ДХМ с получением желаемого соединения типа XIII (D = CR² или N, где R² является таким, как описано на схеме 2; Q = O или NH; R⁴ выбран из группы, описанной на схеме 1; R¹, R³, R⁵ = H, Cl, Br, F, CH₃, C₁₋₃ алкил, C₁₋₃ алкокси, CN, OCF₃, OCF₂H; Y = H, CH₂N(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃).

Способы получения и примеры

Следующие способы получения и примеры дополнительно иллюстрируют настоящее изобретение и демонстрируют типовые способы синтеза соединения согласно настоящему изобретению. Реагенты и исходные материалы легко доступны специалистам в данной области техники или могут быть легко синтезированы ими. Следует понимать, что указанные способы получения и примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения, и что специалистами в данной области техники могут быть осуществлены различные модификации.

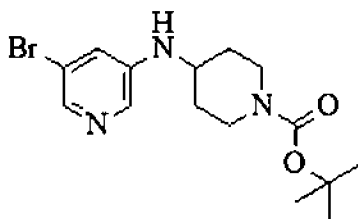
ЖХ-ИЭР/МС проводили на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® HP1100. Измерения путем масс-спектрометрии с ионизацией

электрораспылением (записанные в положительном и/или отрицательном режиме) проводили на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к ВЭЖХ HP1100. Условия ЖХ-МС (низкое значение pH): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,1 × 50 мм 3,5 мкм; градиент: 5-100% В в течение 3 мин, а затем 100% В в течение 0,75 мин или 5-95% В в течение 1,5 мин, а затем 95% В в течение 0,25 мин; температура колонки: 50°C +/- 10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: деионизированная вода с 0,1% HCOOH; растворитель В: ACN с 0,1% муравьиной кислоты; длина волны 214 нм. Альтернативные условия ЖХ-МС (высокое значение pH): колонка: XTERRA® MS C18 колонки 2,1 × 50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5% растворителя А в течение 0,25 мин, градиент от 5% до 100% растворителя В в течение 3 мин и 100% растворителя В в течение 0,5 мин, или от 10% до 100% растворителя В в течение 3 мин и 100% растворителя В в течение 0,75 мин, или 5-95% В в течение 1,5 мин, а затем 95% В в течение 0,25 мин; температура колонки: 50°C +/- 10°C; скорость потока: 1,2 мл/мин; растворитель А: 10 мМ NH₄HCO₃, pH 9; растворитель В: ACN; длина волны: 214 нм.

ЯМР-спектры получали на ЯМР-спектрометре Bruker AVIII HD 400 МГц или ЯМР-спектрометре Varian VNMRS 300 или 400 МГц с применением растворов CDCl₃ или ДМСО-d₆ и выражали в ppm, с использованием остаточного растворителя [CDCl₃, 7,26 ppm; ДМСО-d₆, 2,05 ppm] в качестве эталонного стандарта. При указании мультиплетности пиков могут быть применены следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), шир. s (широкий синглет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Константы взаимодействия (J), при указании, выражали в герцах (Гц).

Способ получения 1

Трет-бутил-4-[(5-бром-3-пиридил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

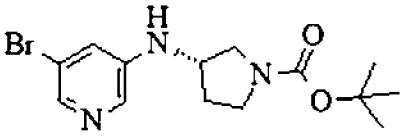
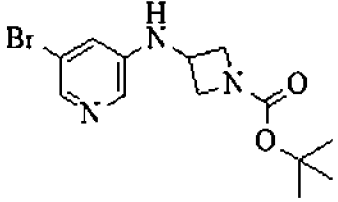
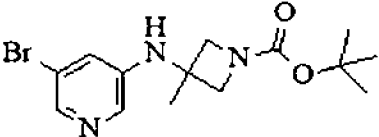
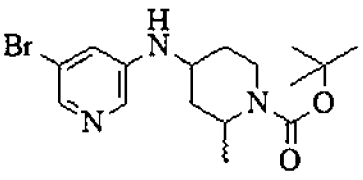


В сухой 20 мл реакционный флакон вносили 3-бром-5-йодпиридин (2,0 г, 6,9 ммоль), *трет*-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (1,8 г, 9,0 ммоль), бромид меди (I) (0,2 г, 1,4 ммоль), 1,1'-би-2-нафтол (0,4 г, 1,4 ммоль), K₃PO₄ (2,9 г, 13,8 ммоль) и ДМФА (6,5 г, 6,9 мл). Сухой азот барботировали подповерхностно в течение 5 минут. Флакон герметизировали и нагревали до 85°C в течение 3 ч, а затем охлаждали до КТ. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю и слой силикагеля. Фильтрат

промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 40 до 100% растворов EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 65%). ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br)

5 356,0/358,0 [M+H].

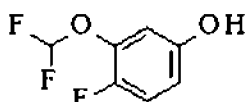
Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 1 с применением 3-бром-5-йодпиридина и подходящим образом замещенного амина.

Сп. пол.	Структура	Название	МС ИЭР/МС m/z (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
2		<i>трет</i> -бутил-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилат	342,0/344,0
3		<i>трет</i> -бутил-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]азетидин-1-карбоксилат	328,0/330,0
4		<i>трет</i> -бутил-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]-3-метилазетидин-1-карбоксилат	342,0/344,0
5		<i>трет</i> -бутил-4-((5-бромпиридин-3-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-карбоксилат	370,1/372,1

Способ получения 6

10

3-(Дифторметокси)-4-фтор-фенол



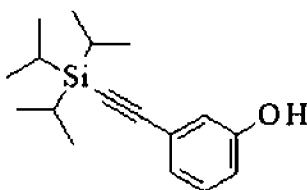
15

5-Бром-2-фтор-1-дифторметоксибензол (1,0 г, 4,1 ммоль), бис(пинаколато)диборон (1,3 г, 5,0 ммоль), комплекс дихлорида 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) и дихлорметана (0,3 г, 0,4 ммоль), KOAc (0,8 г, 8,3 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (8,3 мл) вносили в сосуд высокого давления. Через раствор пропускали аргон в течение нескольких минут. Сосуд герметизировали и грели при 85°C в течение ночи. После охлаждения до КТ

реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до неочищенной черноватой маслянистой жидкости и растворяли в ацетоне (14 мл). Полученную суспензию охлаждали до 0°C и в течение 10 мин добавляли раствор пероксимоносульфата калия (3,1 г, 5,0 ммоль) в воде (13,8 мл). После перемешивания в течение 2 ч при поддержании температуры при 0°C реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 × 40 мл). Полученные слои разделяли и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент 10-50% растворов EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,77 г, количественный выход) в виде желтой маслянистой жидкости. ИЭР/МС *m/z* 176,8 [М-Н].

Способ получения 7

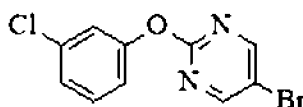
3-(2-Триизопропилсилилэтинил)фенол



Газообразный аргон барботировали через раствор 3-йодфенола (2,0 г, 8,9 ммоль) в безводном ТГФ (44 мл) и ТЭА (11 мл) в течение нескольких минут. Последовательно добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,25 г, 0,36 ммоль), йодид меди (0,1 г, 0,5 ммоль) и (триизопропилсилил)ацетилен (2,4 мл, 11,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную смесь разбавляли Et₂O и смесь фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении до темной маслянистой жидкости, которую очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 10% раствор EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 98%). ИЭР/МС *m/z* 273,2 [М-Н].

Способ получения 8

5-Бром-2-(3-хлорфенокси)пиримидин



3-Хлорфенол (6,0 г, 44,0 ммоль), 5-бром-2-хлорпиримидин (8,1 г, 40,9 ммоль) и K₂CO₃ (45,0 г, 105,0 ммоль) суспендировали в ДМФ (30 мл). Полученную смесь грели в течение 2 ч при 100°C. Суспензию разбавляли водой и несколько раз экстрагировали EtOAc.

Полученные слои разделяли и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 100% ДХМ в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (11,0 г, выход 99%). ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 284,8/286,8 [M+H].

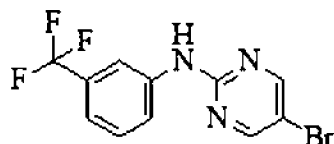
Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 8, применяя 5-бром-2-хлорпиримидин и подходящим образом замещенный фенол.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС m/z (⁷⁹ Br/ ⁸¹ Br) [M+H]
9		5-бром-2-(3-хлор-2-фтор-фенокси)пиримидин	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 302,8/304,8/306,8
10		3-(5-бромпиримидин-2-ил)оксибензонитрил	275,8/277,8
11		5-бром-2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин	316,8/318,8
12		5-бром-2-[3-(дифторметокси)-4-фтор-фенокси]пиримидин	334,8/336,8
13		5-бром-2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин	334,8/336,8
14		5-бром-2-(3-фторфенокси)пиримидин	268,8/270,8
15		2-[3-(5-бромпиримидин-2-ил)оксифенил]этинил-триизопропилсилан	431,0/433,0

16		5-бром-2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин	318,8/320,8
17		5-бром-2-фенокси-пиримидин	250,8/252,8
18		5-бром-2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин	286,8/288,8
19		5-бром-2-(4-хлорфенокси)пиримидин	(³⁵ Cl ⁷⁹ Br/ ³⁷ Cl ⁷⁹ Br, ³⁵ Cl ⁸¹ Br/ ³⁷ Cl ⁸¹ Br) 284,8/286,8/288,8
20		5-бром-2-(3-метоксифенокси)пиримидин	280,8/282,8

Способ получения 21

5-Бром-N-[3-(трифторметил)фенил]пиримидин-2-амин



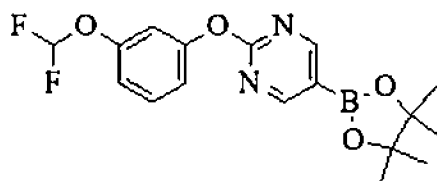
- 5 3-Аминобензотрифторид (2,5 г, 16,0 ммоль), 5-бром-2-хлорпиримидин (3,1 г, 16,0 ммоль) и NMP (8,0 г, 81 ммоль) добавляли в 20 мл флакон для микроволновой обработки. Герметичный флакон грели в микроволновом реакторе в течение 1 часа при 150°C. Реакционную смесь переносили в делительную воронку, разбавляли EtOAc (150 мл) и последовательно промывали 1 н. раствором NaOH (3 × 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl. Полученные слои разделяли. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества. Неочищенный материал очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 30% раствор EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (3,37 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества.
- 10 ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) m/z 317,9/319,9 [M+H].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 21, применяя 5-бром-2-хлорпиримидин и подходящим образом замещенный анилин.

Сп. пол.	Структура	Название	МС ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) $[\text{M}+\text{H}]$
22		5-бром-N-[3-(дифторметокси)фенил]пиримидин-2-амин	315,8/317,8
23		5-бром-N-(3-хлорфенил)пиримидин-2-амин	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 283,8/285,8/287,8
24		5-бром-N-(3-хлор-4-фторфенил)пиримидин-2-амин	($^{35}\text{Cl}^{79}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{79}\text{Br}$, $^{35}\text{Cl}^{81}\text{Br}/^{37}\text{Cl}^{81}\text{Br}$) 301,8/303,8/305,8
25		5-бром-N-[2-(трифторметокси)фенил]пиримидин-2-амин	334,0/335,8
26		5-бром-N-[3-(трифторметокси)фенил]пиримидин-2-амин	333,8/335,8

Способ получения 27

2-[3-(Дифторметокси)фенокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин



5

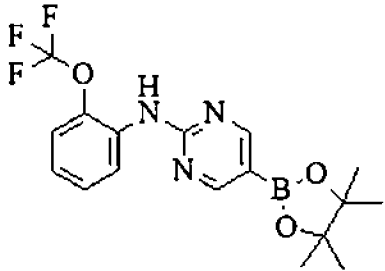
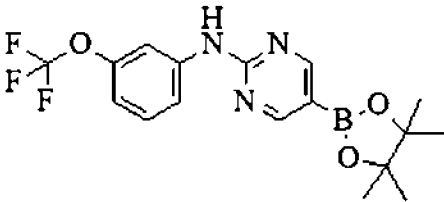
Во флакон высокого давления вносили 5-бром-2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин (3,1 г, 9,8 ммоль), бис(пинаколато)диборон (3,0 г, 12 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ (0,8 г, 1,0 ммоль), KOAc (2,0 г, 20,0 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (20 мл). Аргон барботировали подповерхностно в течение нескольких минут. Флакон высокого давления герметизировали и грели при 85°C в течение ночи. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат последовательно промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Слои разделяли и органический

10

экстракт сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,4 г, выход 91%) в виде темного твердого вещества с предполагаемой чистотой 60%. ИЭР/МС *m/z* 365,0 [M+H].

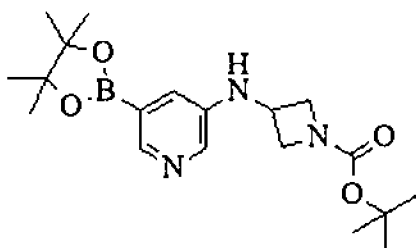
Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 27, применяя бис(пинаколато)диборон и подходящим образом 2-замещенный 5-бромпиридин.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС <i>m/z</i>
28		2-(3-хлорфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 333,0/335,0 [M+H] ⁺
29		5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-[3-(трифторметил)фенокси]пиридин	367,0 [M+H]
30		N-[3-(дифторметокси)фенил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин	282,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
31		N-(3-хлорфенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин	250,0/252,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
32		N-(3-хлор-4-фторфенил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-амин	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 268,0/270,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]

33		5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-N-[2-(трифторметокси)фенил]пиримидин-2-амин	300,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]
34		5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-N-[3-(трифторметокси)фенил]пиримидин-2-амин	300,0 [M+H – C ₆ H ₁₀]

Способ получения 35

Трет-бутил-3-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат

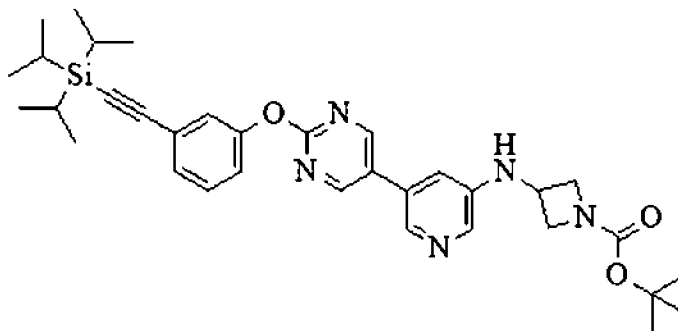


5

Во флакон высокого давления вносили *трет*-бутил-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]азетидин-1-карбоксилат (2,6 г, 7,9 ммоль), бис(пинаколато)диборон (2,5 г, 9,5 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ (0,7 г, 0,8 ммоль), KOAc (1,6 г, 16,0 ммоль) и безводный 1,4-диоксан (16 мл). Аргон барботировали подповерхностно в течение нескольких минут. Флакон высокого давления герметизировали и грели при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc и воде; слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г, выход 63%) в виде коричневой пены с чистотой 60%. ИЭР/МС *m/z* 294 (M+H – C₆H₁₀).

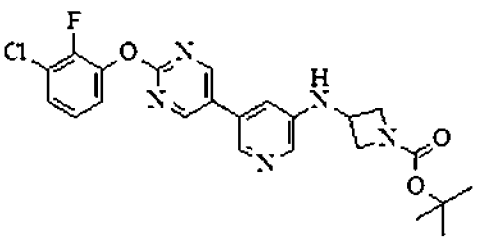
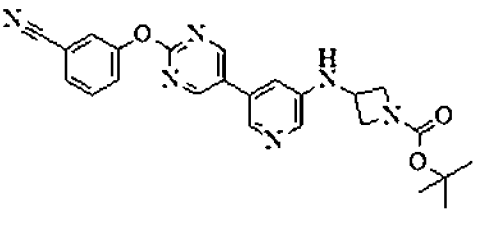
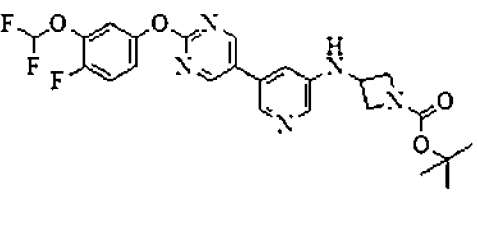
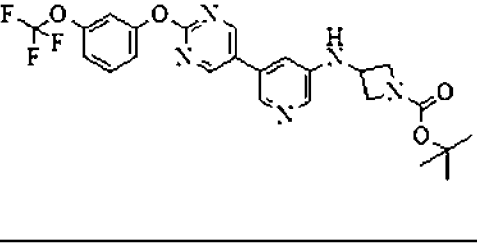
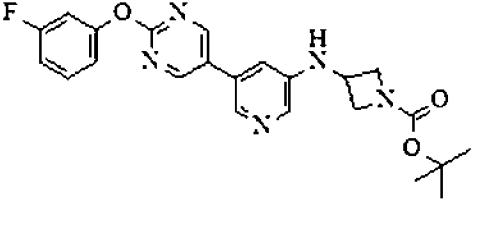
Способ получения 36

Трет-бутил-3-[[5-[2-[3-(2-триизопропилсилилэтинил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат



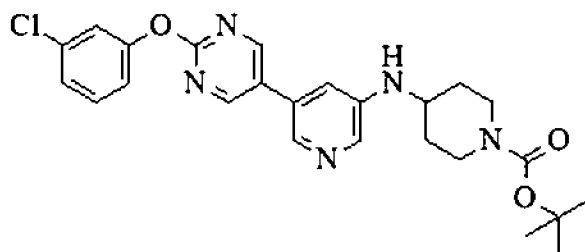
5 Во флакон для микроволновой обработки вносили *трет*-бутил-3-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат (0,6 г, 0,9 ммоль), 2-[3-(5-бромпиридин-2-ил)оксифенил]этинилтриизопропилсилан (0,45 г, 1,0 ммоль), комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с ДХМ (0,08 г, 0,09 ммоль), Cs₂CO₃ (0,6 г, 1,9 ммоль), 1,4-диоксан (3,1 мл) и воду (0,9 мл). Аргон
10 барботировали через смесь в течение 2 минут. Флакон герметизировали и грели в микроволновом реакторе в течение 15 минут при 120°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через диатомовую землю и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии, применяя градиент 5% раствора MeOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке
15 соединения (0,2 г, выход 36%) в виде маслянистой жидкости. ИЭР/МС *m/z* 600,4 [M+H]

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 36, применяя *трет*-бутил-3-[[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат и подходящим образом замещенный 5-бромпиридин.

Сп. пол.	Структура	Название	МС m/z [M+H]
37		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 472,0/474,0 [M+H] ⁺
38		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-цианофенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	445,2
39		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)-4-фторфенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	504,2
40		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	504,2
41		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	438,2

Способ получения 42

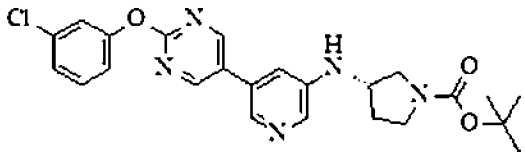
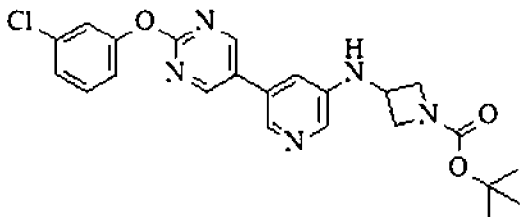
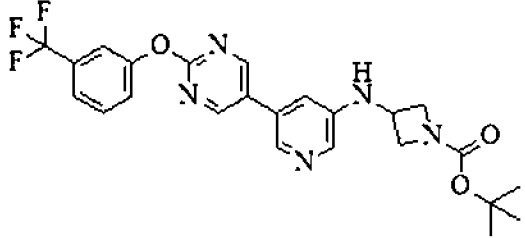
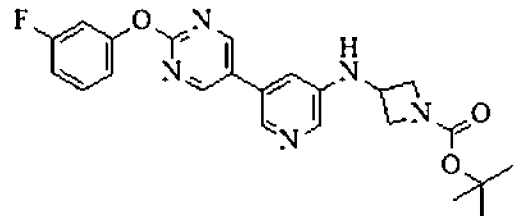
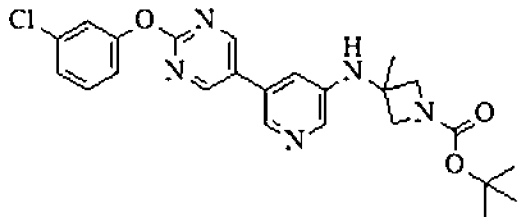
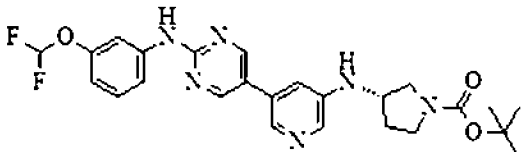
Трет-бутил-4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат



- 5 В 20 мл флакон для микроволновой обработки вносили *трет*-бутил-4-[(5-бром-3-пиридил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (0,5 г, 1,4 ммоль), [2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]бороновую кислоту (0,4 г, 1,5 ммоль), 1,4-диоксан (4,6 мл), воду (1,4 мл) и Cs₂CO₃ (0,7 г, 2,1 ммоль). Безводный азот барботировали подповерхностно в течение 5 минут и добавляли дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)
- 10 (0,052 г, 0,069 ммоль). Сосуд продували дополнительным количеством азота, герметизировали и грели в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
- 15 путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом от 20 до 100% растворов EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,44 г, выход 66%). ИЭР/МС *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 482,2/484,2 [M+H].

- Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 42, применяя подходящим образом замещенный 3-бромпиридин и подходящим образом
- 20 замещенную пиримид-5-илбороновую кислоту или эфир бороновой кислоты.

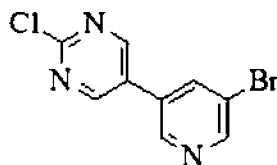
Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС <i>m/z</i> [M+H]
43		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	486,0
44		<i>трет</i> -бутил-(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	500,2

		ил]-3-пиридил]амино] пирролидин-1- карбоксилат	
45		<i>трет</i> -бутил-(3S)-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	468,0/470,0 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
46		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	454,1/456,1 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
47		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	488,0
48		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат	438,2
49		<i>трет</i> -бутил-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-3-метилазетидин-1-карбоксилат	468,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
50		<i>трет</i> -бутил-(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	499,2

51		<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	467,2/469,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
52		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	481,2/483,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)
53		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-2-метилпиперидин-1-карбоксилат	495,2/497,2 (³⁵ Cl/ ³⁷ Cl)

Способ получения 54

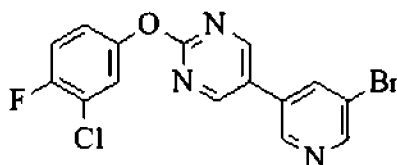
5-(5-Бром-3-пиридил)-2-хлорпиримидин



- 5 В круглодонную колбу вносили (2-хлорпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (2,9 г, 18,0 ммоль), 3-бром-5-йодпиридин (5,0 г, 17,6 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (700 мг, 0,96 ммоль), K₂CO₃ (3,89 г, 27,9 ммоль), 1,4-диоксан (150 мл) и воду (15 мл). Реакционную смесь грели при 60°C в течение 24 ч и охлаждали до КТ. Суспензию фильтровали через диатомовую землю и
- 10 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в ДХМ, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, используя ДХМ в качестве элюента, с получением
- 15 указанного в заголовке соединения (2,4 г, выход 50%) в виде серого твердого вещества. МС *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 270,0/272,0/274,0 [M+H].

Способ получения 55

5-(5-Бром-3-пиридил)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин

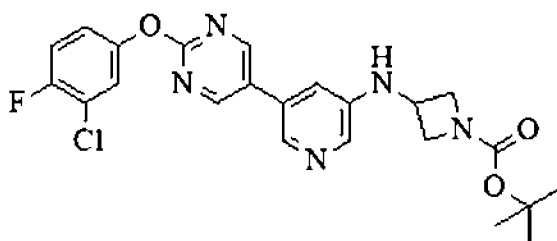


В 20 мл флакон для микроволновой обработки добавляли 5-(5-бром-3-пиридил)-2-хлорпиримидин (450 мг, 1,7 ммоль), 3-хлор-4-фторфенол (293 мг, 2,0 ммоль), Cs₂CO₃ (1,1 г, 3,31 ммоль) и ДМФА (6 мл). Азот барботировали через полученную смесь в течение нескольких минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой диатомовой земли. Фильтрат последовательно промывали насыщенным вод. раствором NaHCO₃ (1 × 30 мл), водой (1 × 30 мл) и насыщенным водным раствором NaCl. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, выход 101%) с предполагаемой чистотой 90%, достаточной для использования без дополнительной очистки. ИЭР/МС *m/z* (³⁵Cl⁷⁹Br/³⁷Cl⁷⁹Br, ³⁵Cl⁸¹Br/³⁷Cl⁸¹Br) 380,0/382,0/384,0 [M+H].

15

Способ получения 56

5-(5-Бром-3-пиридил)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин

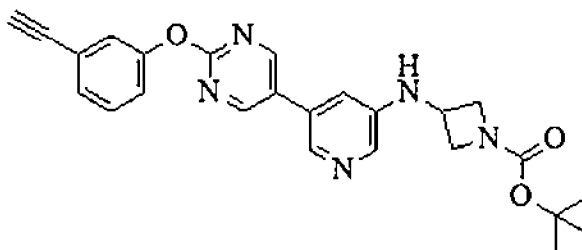


Во флакон для микроволновой обработки с мешалкой добавляли 5-(5-бром-3-пиридил)-2-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин (710 мг, 1,68 ммоль), метансульфонат [(2-ди-циклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (5 мг, 0,005 ммоль) и *трет*-бутоксид натрия (194 мг, 2,0 ммоль). Флакон закрывали перегородкой, вакуумировали и заполняли азотом три раза. Добавляли *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (0,32 мл, 2,0 ммоль) и 1,4-диоксан (17 мл). Герметичный флакон грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через диатомовую землю и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, выход 45%). ИЭР/МС *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 472,0/474,0 [M+H].

25

Способ получения 57

Трет-бутил-3-[[5-[2-(3-этинилфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилат

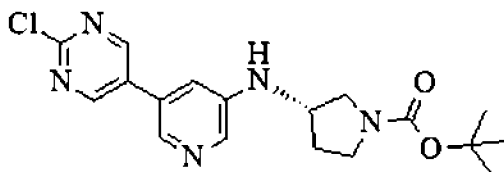


- 5 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТГФ (0,6 мл, 0,6 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-[[5-[2-[3-(2-триизопропилсилилэтинил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-карбоксилата (202 мг, 0,3 ммоль) в безводном ТГФ (1,33 мл) при КТ в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли воду и полученный раствор три раза экстрагировали EtOAc. Слои разделяли и
- 10 объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (172 мг, количественный выход) с чистотой, достаточной для использования без дополнительной очистки. МС *m/z* 444,2 [M+H].

15

Способ получения 58

Трет-бутил-(3*S*)-3-[[5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



- Трет*-бутил-(3*S*)-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилат (5,0 г, 14,6 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-бороновую кислоту (4,8 г, 29,2 ммоль), CsF (8,9 г, 58,4 ммоль) и тетрафторборат три-*трет*-бутилфосфония (350 мг, 1,2 ммоль) добавляли в сухую 250 мл колбу высокого давлением. Добавляли 1,4-диоксан (146 мл) и через раствор барботировали газообразный азот в течение 15 минут. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (552 мг, 0,6 ммоль) и герметичный сосуд грели
- 20 при 85°C в течение 5 ч. После охлаждения до КТ реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Суспензию фильтровали через диатомовую землю и полученные слои в фильтрате разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (75 мл), сушили над Na₂SO₄,
- 25

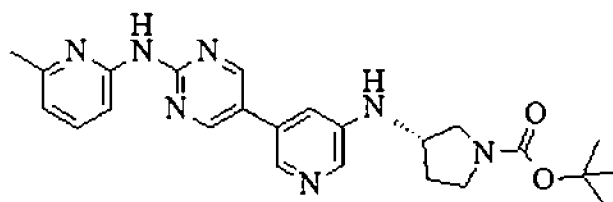
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 0 до 10% растворов MeOH в ДХМ. Очищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH и осадок собирали путем фильтрования. Дополнительный продукт кристаллизовывали из фильтрата, выделяли путем фильтрования и промывали холодным этанолом. Продукты объединяли с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, выход 71%) с чистотой 88%. ИЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 376,0/378,0 [M+H].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 58.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) [M+H]
59		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	390,0/392,0

Способ получения 60

Трет-бутил-(3S)-3-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат



Трет-бутил-(3S)-3-[[5-(2-хлорпиримидин-5-ил)-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат (750 мг, 2,0 ммоль), 2-амино-6-метилпиридин (264 мг, 2,4 ммоль), K_2CO_3 (690 мг, 4,99 ммоль, 0,295 мл), *трет*-бутанол (10 мл) и метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (90 мг, 0,1 ммоль) вносили в 20 мл флакон. Сухой азот барботировали подповерхностно в течение 15 минут. Герметичный флакон грели в микроволновом реакторе при 120°C в течение 45 минут. Раствор разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем

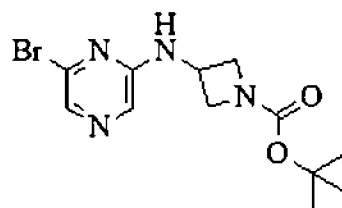
колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 70 до 100% растворов EtOAc в гексане, а затем 5% раствор MeOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, выход 62%). ИЭР/МС m/z 448,2 [M+H].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 60.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС m/z [M+H]
61		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	516,2
62		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	462,2
63		<i>трет</i> -бутил-4-[[5-[2-(2-пиридиламино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	448,2

Способ получения 64

Трет-бутил-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]азетидин-1-карбоксилат



5

В 8 мл флакон с мешалкой вносили 2,6-дибромпиразин (25,0 г, 110,0 ммоль) и *трет*-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (21,0 г, 120,0 ммоль), диметилсульфоксид (100 мл) и ТЭА (22,0 мл, 160,0 ммоль). Герметичный сосуд грели при 90°C в течение 4 ч. Суспензию охлаждали до КТ, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2 × 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl. Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ДХМ (~200 мл). К раствору при перемешивании по

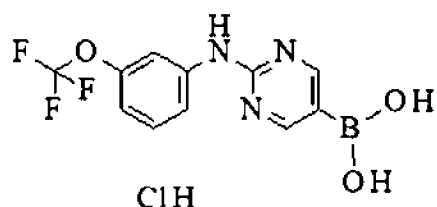
каплям добавляли гексан (~1 л) в течение ~1 ч. Суспензию перемешивали в течение 1 ч, а затем охлаждали до 0°C. Полученный белый осадок отделяли путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (25,0 г, выход 72%). ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 329,0/331,0 [M+H].

- 5 Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 64, применяя 2,6-дигалогенпиразин и подходящим образом замещенный амин.

Сп. пол.	Структура	Название	МС ИЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) [M+H]
65		<i>трет</i> -бутил-3-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]азетидин-1-карбоксилат	($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 285,0/287,0 [M+H]
66		<i>трет</i> -бутил-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]-3-метилазетидин-1-карбоксилат	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 343,0/345,0 [M+H]
67		<i>трет</i> -бутил-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]-2-метилазетидин-1-карбоксилат	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 343,0/345,0 [M+H]
68		<i>трет</i> -бутил-(3S)-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 365,0/366,80 [M+Na]
69		<i>трет</i> -бутил-4-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат	($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 301,0/303 [M+H] – <i>трет</i> -Bu]

Способ получения 70

Гидрохлорид [2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]бороновой кислоты



В 100 мл круглодонную колбу вносили (2-хлорпиримидин-5-ил)бороновую кислоту (5,0 г, 32 ммоль), 3-(трифторметокси)анилин (6,7 г, 38 ммоль), этанол (16 мл) и хлористоводородную кислоту (12 М раствор в воде, 0,13 мл, 1,6 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 30 минут. Колбу снимали с источника тепла и к раствору при перемешивании медленно добавляли воду. Неоднородный раствор становился однородным, а затем образовывался губчатый осадок. Раствор разбавляли 300 мл EtOH и 800 мл воды. Осадок отделяли путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества.

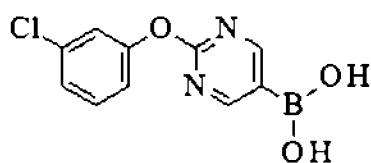
ИЭР/МС m/z 300,0 [M+H].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 70 с применением подходящих исходных материалов.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС m/z [M+H]
71		[2-[3-(дифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]бороновая кислота	282,0
72		[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]бороновая кислота	250,0/252,0

Способ получения 73

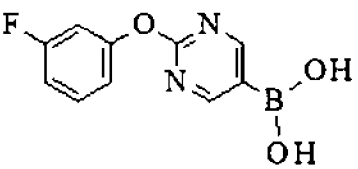
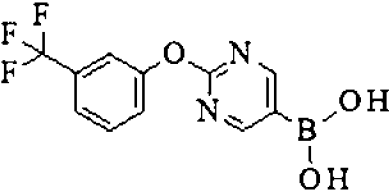
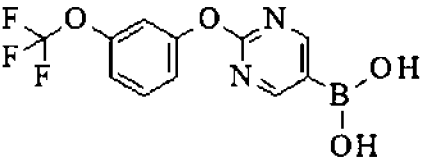
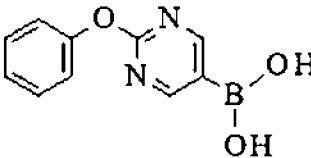
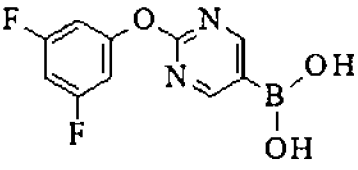
[2-(3-Хлорфенокси)пиримидин-5-ил]бороновая кислота

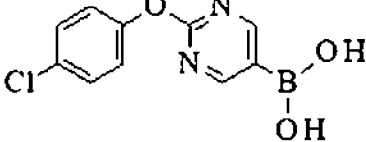
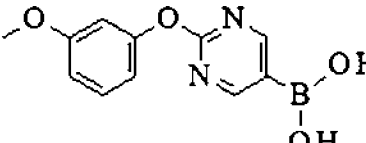


5-Бром-2-(3-хлорфенокси)пиримидин (2,0 г, 6,7 ммоль) взвешивали в 50 мл колбе с мешалкой и растворяли в ТГФ (5 мл) и толуоле (20 мл). Добавляли триизопропилборат

(1,9 мл, 8,2 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали и охлаждали в бане с сухим льдом и ацетоном ($> -70^{\circ}\text{C}$). 2,5 М раствор *n*-BuLi в гексане (3,5 мл, 8,8 ммоль) медленно добавляли к смеси при помощи шприца в течение 10 мин. Раствор приобретал ярко-желтый цвет. Через 15 минут реакцию гасили ~ 3 мл MeOH при нахождении смеси в охлаждающей бане. Охлаждающую баню убирали, добавляли воду (10 мл) и pH доводили до 5-6 с применением 1 М водного раствора HCl и 2 М водного раствора K_3PO_4 . Полученное белое твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой. Твердое вещество сушили при 5 мбар при осторожном нагревании в течение ~ 1 часа с получением указанного в заголовке соединения (1,09 г, выход 61%). ИЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 251,0/253,0 [M+H].

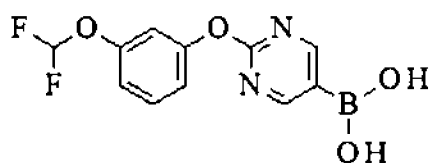
Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 73, применяя подходящим образом замещенный 5-бром-2-арилоксопиримидин.

Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС m/z [M+H]
74		[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]бороновая кислота	235,0
75		[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]бороновая кислота	285,0
76		[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]бороновая кислота	301,0
77		(2-феноксипиримидин-5-ил)бороновая кислота	217,0
78		[2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]бороновая кислота	253,0

79		[2-(4-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]бороновая кислота	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 251,0/253,0
80		[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]бороновая кислота	247,0

Способ получения 81

[2-[3-(Дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]бороновая кислота

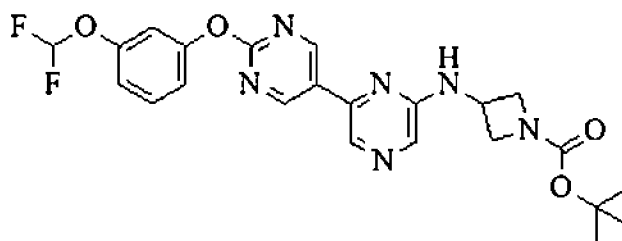


- 5 В круглодонную колбу вносили 5-бром-2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин (2,5 г, 7,9 ммоль), KOAc (2,3, 24 ммоль), XPhos Palladacycle Gen 2 (0,063 г, 0,079 ммоль), B₂H₄O₄ (2,2 г, 24 ммоль), EtOH (39 мл) и этиленгликоль (1,3 мл). Смесь нагревали до 50°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до КТ и растворитель удаляли при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли воду (30 мл) и суспензию
- 10 экстрагировали МТБЭ (40 мл). Органический слой промывали 0,5 М водным раствором NaOH (30 мл), фазы разделяли и основной водный слой подкисляли до pH ~2 водным раствором HCl и экстрагировали МТБЭ (40 мл). Органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 52%). ИЭР/МС *m/z* 283,0 [M+H].

15

Способ получения 82

Трет-бутил-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат



- 20 Во флакон высокого давления вносили [2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]бороновую кислоту (5,0 г, 18,0 ммоль), *трет*-бутил-3-[(6-бромпиразин-2-

ил)амино]азетидин-1-карбоксилат (5,8 г, 18,0 ммоль), комплекс дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) с дихлорметаном (1,5 г, 1,8 ммоль), Cs₂CO₃ (12 г, 35,0 ммоль), 1,4-диоксан (59 мл) и воду (18 мл). Аргон барботировали подповерхностно в течение 2 мин. Герметичную колбу грели на масляной бане в течение 4 ч при 80°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г, выход 55%). ИЭР/МС *m/z* 509,0 [M+Na].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа получения 82, используя подходящим образом 2-замещенную пиримидин-5-илбороновую кислоту или сложный эфир бороновой кислоты и подходящим образом 6-замещенный-2-бром- или 6-замещенный-2-хлорпиразин.

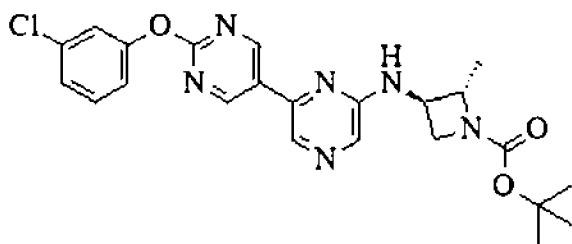
Сп. пол.	Структура	Название	ИЭР/МС <i>m/z</i>
83		<i>tert</i> -бутил-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-3-метилазетидин-1-карбоксилат	413,0/415,0 [M+H – C ₄ H ₈]
84		<i>tert</i> -бутил-3-[[6-[2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	479,0 [M+Na]
85		<i>tert</i> -бутил-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 477,0/479,0 [M+Na]
86		<i>tert</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-[[6-[2-(3-(трифторметокси)анилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-	540 [M+Na]

		ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	
87		<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 468,2/470,2 [M+H]
88		<i>трет</i> -бутил-3-[[6-[2-(3-хлор-4-фторанилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 472,0/474,0 [M+H]
89		<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	518,2 [M+H]
90		<i>трет</i> -бутил-3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	504,0 [M+H]
91		<i>трет</i> -бутил-4-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	515,2 [M+H]
92		<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i>)-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	500,2 [M+H]

		ил]амино]пирролидин-1-карбоксилат	
93		<i>трет</i> -бутил-3-[[6-[2-(4-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 455,0/457,0 [M+H]
94		<i>трет</i> -бутил-3-[[6-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	473,0 [M+Na]
95		<i>трет</i> -бутил-3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат	504,0 [M+H]
96		<i>трет</i> -бутил-4-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 482,0/484,0 [M+H]
97		<i>трет</i> -бутил-4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат	505,0/507,0 [M+Na]

Способ получения 98

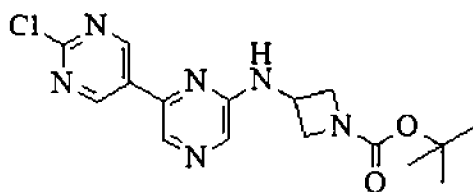
Трет-бутил-(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-2-метилазетидин-1-карбоксилат, изомер 1



Во флакон для микроволновой обработки вносили *трет*-бутил-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]-2-метилазетидин-1-карбоксилат (0,29 г, 0,8 ммоль), 2-(3-хлорфенокси)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пириимидин (0,5 г, 0,9 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (0,07 г, 0,08 ммоль), Cs₂CO₃ (0,5 г, 0,13 мл, 1,7 ммоль), 1,4-диоксан (2,80 мл) и воду (0,8 мл). Аргон барботировали подповерхностно в течение 2 мин. Герметичный флакон грели в микроволновом реакторе в течение 15 мин при 120°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через диатомовую землю. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 80% раствором EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г) в виде смеси стереоизомеров. Материал растворяли в MeOH (5 мл) и подвергали препаративной хиральной ВЭЖХ (CHIRALPAK® IA, 30 x 250 мм, применяя 40/60 смесь ACN/MeOH в качестве подвижной фазы, скорость потока 30 мл/мин) путем инъектирования раствора порциями по 1 мл с повторением до тех пор, пока весь материал не подвергался хиральной очистке. Для каждого цикла очистки собирали первый пик элюирования. Объединенные желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (94,0 мг, выход 25%). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,39 (s, 9H), 1,43 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 3,67 (dd, J = 8,3, 5,7 Гц, 1H), 4,28–4,04 (m, 3H), 7,27 (ddd, J = 8,2, 2,2, 0,8 Гц), 7,38 (ddd, J = 8,1, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,51 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 6,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,25 (s, 2H). ИЭР/МС m/z 467,0 [M-H].

Способ получения 99

Трет-бутил-3-[[6-(2-хлорпириимидин-5-ил)пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат



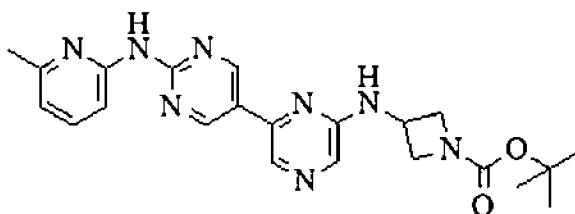
Азот барботировали подповерхностно через 2 М водный раствор NaHCO₃ (50 мл) и 1,4-диоксан (126 мл) в течение 20 мин в круглодонной колбе и в атмосфере азота добавляли *трет*-бутил-3-[(6-бромпиразин-2-ил)амино]азетидин-1-карбоксилат (8,9 г, 27,2 ммоль), (2-хлорпириимидин-5-ил)бороновую кислоту (4,0 г, 25,3 ммоль) и [1,1'-бис(ди-*трет*-

бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,5 г, 0,7 ммоль). Колбу снабжали обратным холодильником и грели в алюминиевом термостате при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 800 мл EtOAc и нагревали до кипения при перемешивании в течение ~15 мин. Смесь подвергали высокотемпературному фильтрованию над слоем диатомовой земли. Фильтрат частично концентрировали при пониженном давлении до ~300 мл и к суспензии при перемешивании по каплям добавляли гексан (~200 мл). Полученный светло-желтый осадок выделяли путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,6 г, выход 61%). ИЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 385,0/387,0 [M+Na].

10

Способ получения 100

Трет-бутил-3-[[6-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат



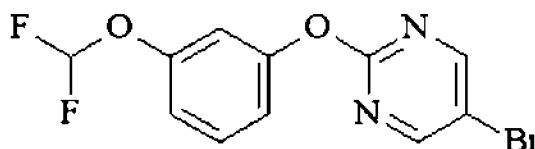
В сухой 20 мл флакон вносили *трет*-бутил-3-[[6-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилат (0,75 г, 2,1 ммоль), 2-амино-6-метилпиридин (0,27 г, 2,5 ммоль), K_2CO_3 (0,7 г, 5,2 ммоль), *трет*-бутанол (10,3 мл) и метансульфонат [(2-ди-*трет*-бутилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) (0,092 г, 0,1 ммоль). Флакон закрывали крышкой и сухой азот барботировали подповерхностно в течение 15 мин. Флакон грели в микроволновом реакторе в течение 45 мин при 120°C. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с градиентом от 0 до 20% растворов MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,3 г, выход 37%). ИЭР/МС m/z 435,2 [M+H].

20

25

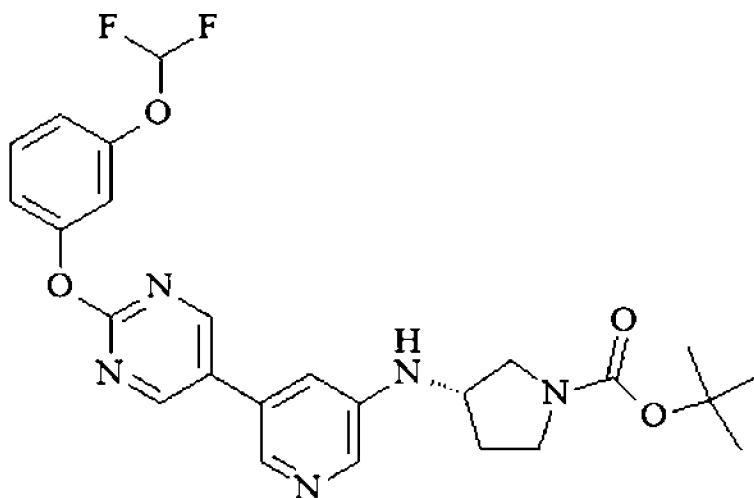
Способ получения 101

5-Бром-2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин



Суспензию 5-бром-2-хлорпиримидина (12 г, 63 ммоль), 3-(дифторметокси)фенола (9,7 г, 58 ммоль), K₂CO₃ (24 г, 170 ммоль) и ДМФА (120 мл) грели при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 15% раствор EtOAc в гексане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (16,5 г, выход 90%) в виде прозрачной маслянистой жидкости. ИЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 316,8/318,8 [M+H].

Способ получения 102

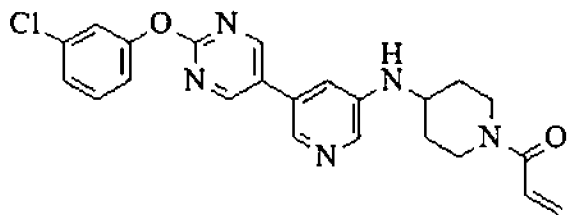


Трет-бутил-(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат

В круглодонную колбу вносили 5-бром-2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин (40 г, 113 ммоль), бис(пинаколато)диборон (34,6 г, 126 ммоль), K₂OAc (27,9 г, 283 ммоль), ТГФ (320 мл), и дихлорид 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен-палладия (2,26 г, 3,40 ммоль). Смесь продували азотом, а затем нагревали до 60°C. Через 1 час добавляли 2 М водный раствор K₂CO₃ (227 мл, 454 ммоль), а затем *трет*-бутил-(3S)-3-[(5-бром-3-пиридил)амино]пирролидин-1-карбоксилат (39,7 г, 113,5 ммоль). Через 1 час смесь охлаждали до КТ и разбавляли EtOAc (200 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 50% до 100% растворов EtOAc в гексане. Примесные фракции дополнительно очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 10% раствор ACN в EtOAc. Чистые фракции объединяли с получением указанного в заголовке соединения (36 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ИЭР/МС m/z 316,8/318,8 [M+H].

Пример 1

1-[4-[[5-[2-(3-Хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он

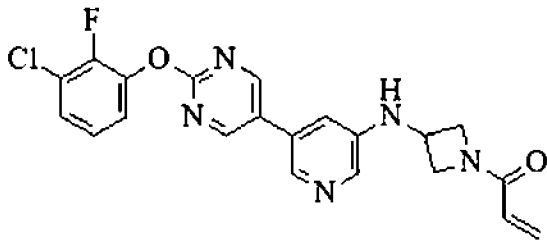


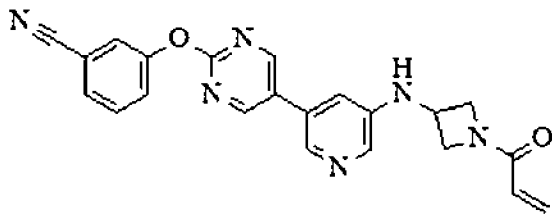
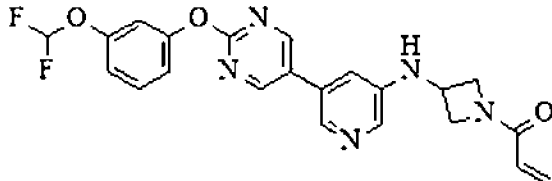
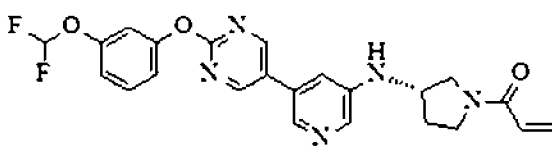
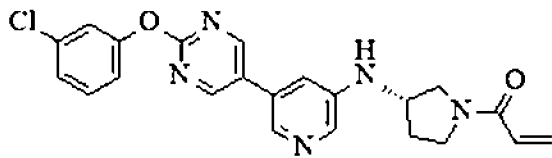
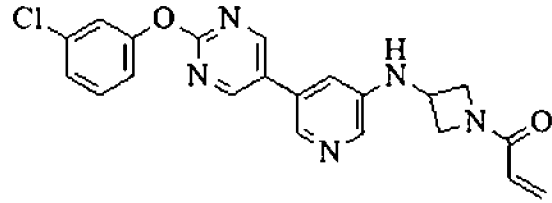
5 Раствор *трет*-бутил-4-[[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-
пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (4,6 мл) в атмосфере
азота охлаждали на ледяной бане до 0°C. По каплям через капельную воронку добавляли
ТФК (3,5 мл, 46,0 ммоль) добавляли. Полученную суспензию перемешивали в течение
90 мин при 0°C и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный
10 остаток суспендировали в ДХМ (18 мл), добавляли N,N-диизопропиламин (0,95 мл,
5,5 ммоль) и полученную смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота. По каплям
добавляли раствор акрилоилхлорида (77 мкл, 0,9 ммоль) в 2 мл ДХМ. Полученную
суспензию перемешивали при -78°C в течение 15 минут. Реакционную смесь нагревали до
КТ, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и полученную смесь
15 экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали
насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-
хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 0 до 20% растворов метанола в
дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения (148 мг, выход 37%) МС
20 *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 436,2/438,2 [M+H].

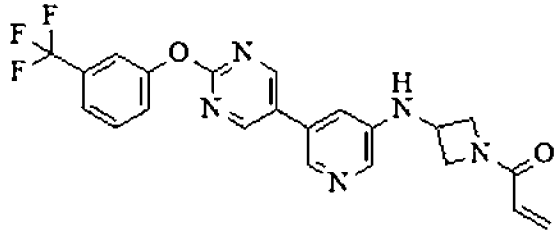
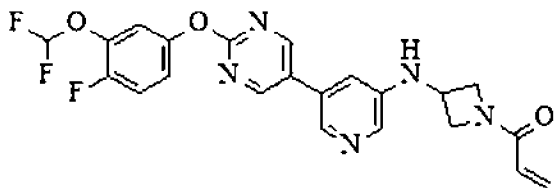
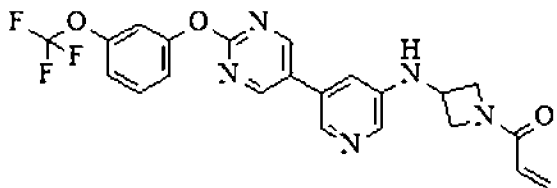
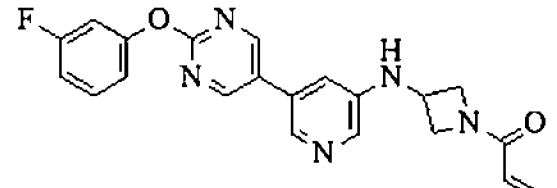
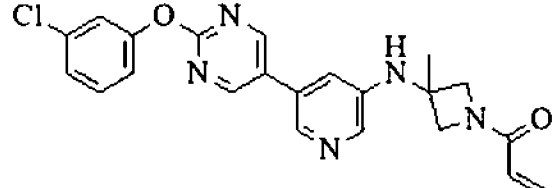
Альтернативный способ получения для примера 1 заключается в следующем. Суспензию *трет*-бутил-4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (20,0 г, 41,5 ммоль) суспендировали в 2-метилтетрагидрофуране (0,1 л) в течение нескольких минут. Добавляли водный раствор HCl (5 М, 33 мл, 170 ммоль). Твердые вещества растворяли с получением прозрачного коричневого раствора. Через несколько минут раствор нагревали до 50°C и перемешивали при указанной температуре в течение примерно 1 часа. Раствор охлаждали до 25°C на бане с холодной водой. Последовательно добавляли воду (60 мл) и водный раствор карбоната калия (6,0 М, 55 мл, 330 ммоль). Через несколько минут к смеси при быстром перемешивании добавляли 3-хлорпропионилхлорид (6,0 мл, 63 ммоль) в течение двух минут. Через 10 минут добавляли дополнительное количество 3-хлорпропионилхлорида

(1,0 мл, 11 ммоль). Смесь оставляли на время для разделения на двухфазную смесь. Суспензию разбавляли изопропилацетатом (0,2 л) и водой и распределяли. Водный слой повторно экстрагировали изопропилацетатом (0,1 л). Объединенные органические слои промывали водным раствором карбоната калия (2 М, 50 мл). Остаточный смоляной остаток растворяли в МеОН и объединяли с органическим слоем, который затем концентрировали при пониженном давлении при 50°C до примерно 0,2 л. К мутной суспензии последовательно добавляли трифторацетат натрия (7 г, 50 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (16 мл, 107 ммоль). Смолянистый остаток медленно растворялся, и образовывалась суспензия с мелкодисперсными твердыми частицами. Смесь промывали водой (0,15 л). Выделенный водный слой, содержащий маслянистую жидкость, подвергали обратной экстракции изопропилацетатом (0,1 л) и этилацетатом (0,1 л). Объединенные органические слои промывали водой (0,1 л), а затем два раза водным раствором K₂HPO₄ (2,0 М, 0,1 л). Раствор концентрировали при пониженном давлении до ~200 мл и выливали на слой силикагеля, промытый этилацетатом (4 × 6 см). Исходный фильтрат отбрасывали и слой промывали 3 × 0,25 л порциями 20% раствора этанола в дихлорметане. Фракции 2 и 3 объединяли. Элюенты концентрировали при пониженном давлении до ~45 г. Прозрачный желтый раствор перемешивали при КТ. Добавляли затравочный кристалл, а затем гептан (0,1 л) в течение 1,15 часа. Смесь нагревали до 60°C в течение 1 часа, нагревание прекращали и смесь оставляли остывать в течение ночи. Белое твердое вещество выделяли путем вакуумного фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (10,5 г, 23,6 ммоль, выход 57%).

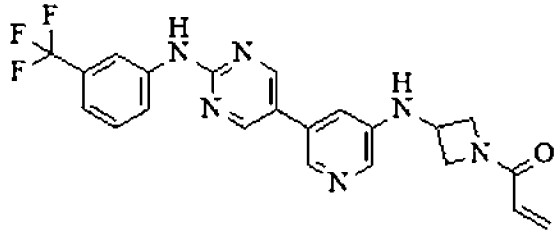
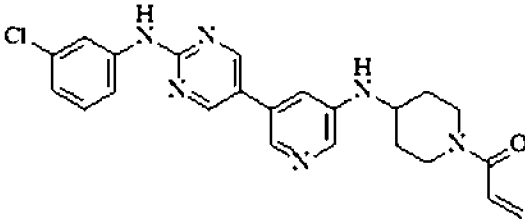
Следующие соединения получали по существу при помощи первого способа из примера 1, применяя подходящим образом замещенный карбамат и акрилоилхлорид.

Пример	Структура	Название	ИЭР-МС <i>m/z</i> [M+H]
2		1-[3-[[5-[2-(3-хлор-2-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,2/428,2

3		3-[5-[(1-проп-2-еноил)амино]-3-пиридил]пиримидин-2-ил]оксибензонитрил	345,0
4		1-[3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	440,0
5		1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	400,0
6		1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 422,2/424,2
7		1-[3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 408,0/410,0

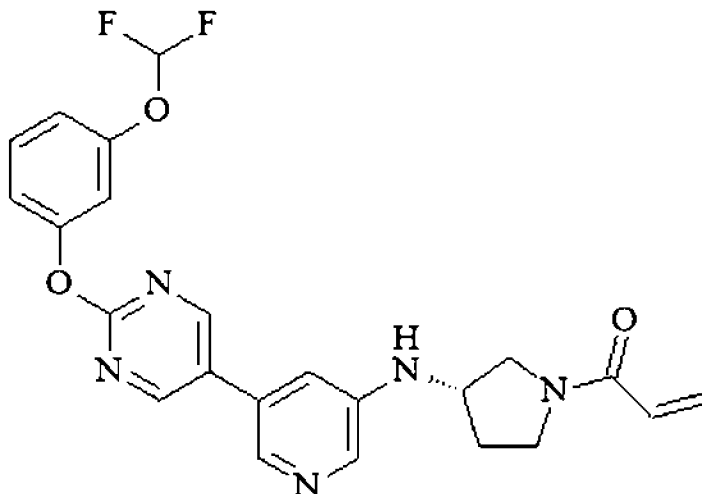
8		1-[3-[[5-[2-(3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	442,1
9		1-[3-[[5-[2-(3-(дифторметокси)-4-фторфенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	458,1
10		1-[3-[[5-[2-(3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	458,0
11		1-[3-[[5-[2-(3-(фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	392,2
12		1-[3-[[5-[2-(3-(хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-3-метилазетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 422,0/424,0

13		1-[3-[[5-[2-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 426,0/428,0
14		1-[3-[[5-[2-(3-этинилфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	398,2
15		1-[3-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 421,2/423,2
16		(S)-1-(3-((5-(2-((3-(дифторметокси)фенил)амино)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)амино)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он	452,5
17		1-{(3S)-3-[(5-{2-[(6-метилпиридин-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-ил}проп-2-ен-1-он	401,5

18		1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметил)анилино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	441,2
19		1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 435,0/437

Альтернативный способ для примера 5

1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(Дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он

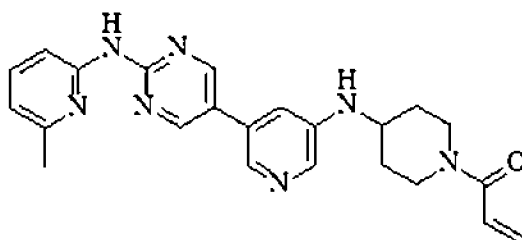


В круглодонную колбу вносили *трет*-бутил-(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-карбоксилат (36 г, 72 ммоль), ДХМ (144 мл) и ТФК (38,1 мл, 505 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 40°C. Через 4 часа нагревание прекращали и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C. Последовательно добавляли раствор ТЭА (111 мл, 793 ммоль) в EtOAc (288 мл), акриловую кислоту (5,92 мл, 86,5 ммоль) и 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

(1,68 моль/л раствор в EtOAc, 60,1 мл, 101 ммоль). Охлаждающую установку убирали и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа. Раствор промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (300 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 0 до 10% растворов EtOH в EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (13,2 г, выход 39,2%) в виде белой пены. ИЭР/МС *m/z* 453,8 [M+H].

Пример 20

1-[4-[[5-[2-[(6-Метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он



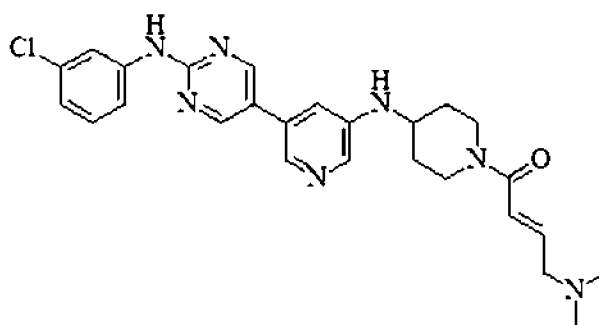
Раствор *трет*-бутил-4-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (0,39 г, 0,85 ммоль) в дихлорметане (4,2 мл) охлаждали на ледяной бане до 0°С в атмосфере азота. По каплям через капельную воронку добавляли трифторуксусную кислоту (3,2 мл, 42 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 90 минут при 0°С. Раствор концентрировали в вакууме. Остаток суспендировали в этилацетате (4,2 мл) и охлаждали до 0°С в атмосфере азота. Добавляли акриловую кислоту (0,070 мл, 1,02 ммоль), а затем раствор 1-пропанфосфонового ангидрида в ацетонитриле (50 масс.%, 0,71 мл, 1,2 ммоль). Через 15 минут реакционную смесь разбавляли водой и полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут. Смесь экстрагировали этилацетатом (150 мл, а затем 2 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя 10% раствор метанола в дихлорметане в качестве элюента, с получением 1-[4-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она (0,082 г, 0,197 ммоль, выход 23%). МС *m/z* 416,2 [M+H]

Следующие соединения получали по существу при помощи способа из примера 20.

Пример	Структура	Название	ИЭР-МС m/z [M+H]
21		1-[4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он	470,2
22		1-[4-[[5-[2-(2-пиридиламино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он	402,2

Пример 23

(Е)-1-[4-[[5-[2-(3-Хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он



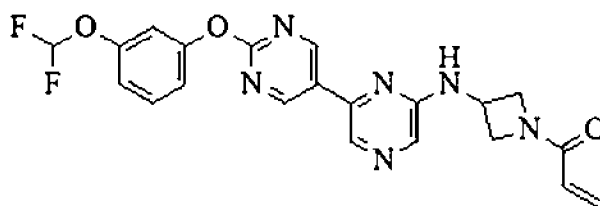
5

В 50 мл круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, вносили *трет-*бутил-4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (0,40 г, 0,83 ммоль) и дихлорметан (4,2 мл). Сосуд охлаждали на ледяной бане до 0°C в атмосфере азота. Через капельную воронку по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (3,4 мл, 45 ммоль), а затем раствор перемешивали в течение 15 минут. Суспензию удаляли из охлаждающей бани и концентрировали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в 1 мл N,N-диметилформаида и добавляли к раствору, образованному последовательным добавлением гидрохлорида (2Е)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (0,17 г, 1,0 ммоль) и НАТУ (0,36 г, 0,98 ммоль) в N,N-диметилформамид (4,2 мл). Затем к реакционной смеси добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,45 мл, 8,30 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 20 минут. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали этилацетатом (3 × 15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄,

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, применяя градиент от 5 до 25% растворов метанола в дихлорметане, с получением (Е)-1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она (0,25 г, 0,52 ммоль, выход 62%). ИЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 494,4/494,4 [M+H].

Пример 24

1-[3-[[6-[2-[3-(Дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он



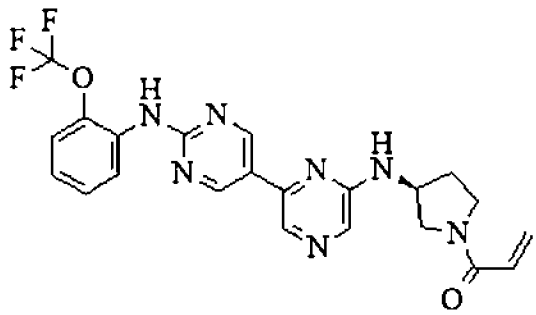
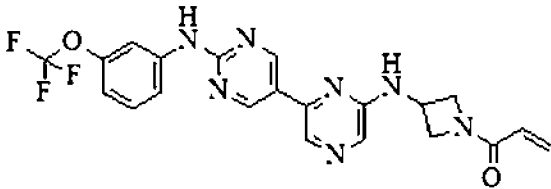
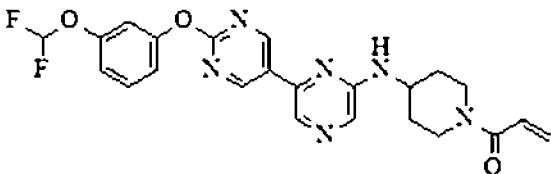
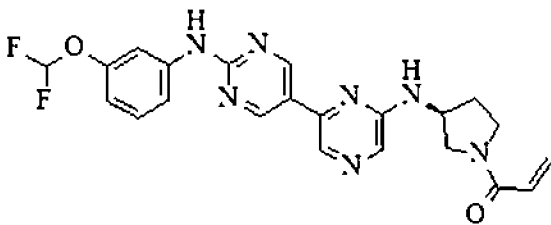
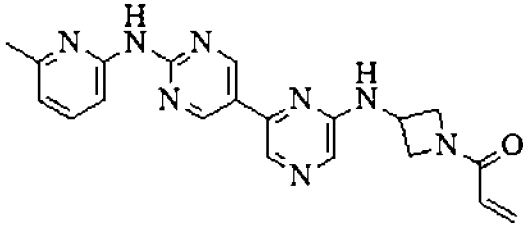
ТФК (2,7 мл, 36,0 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-карбоксилата (0,4 г, 0,9 ммоль) в безводном ДХМ (2,6 мл) при КТ. После перемешивания в течение 1 ч реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении до получения темной маслянистой жидкости. Остаток суспендировали в безводном ДХМ (18 мл) и ТЭА (0,9 мл, 6,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ, а затем помещали на охлаждающую баню с температурой -78°C . По каплям добавляли акрилоилхлорид (0,08 мл, 1,0 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. При пониженной температуре добавляли воду (0,5 мл) и раствор оставляли нагреваться до примерно 0°C . Раствор помещали непосредственно на силикагель для очистки путем флэш-хроматографии, элюируя 7% раствором MeOH в ДХМ, с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, выход 32%). ИЭР/МС m/z 441,0 [M+H].

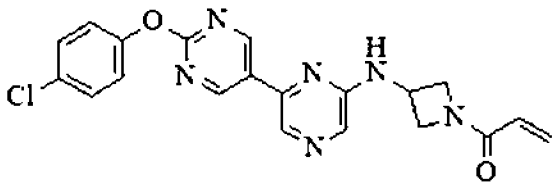
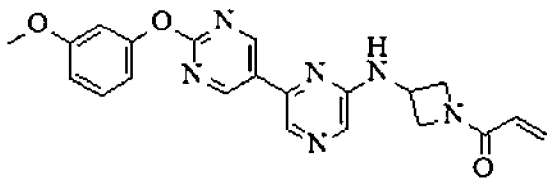
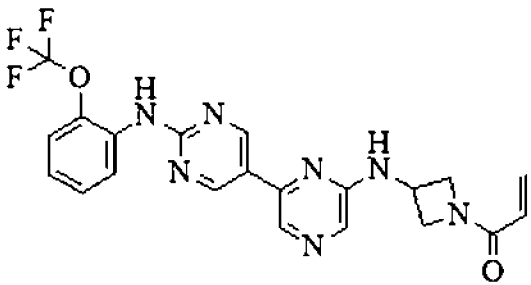
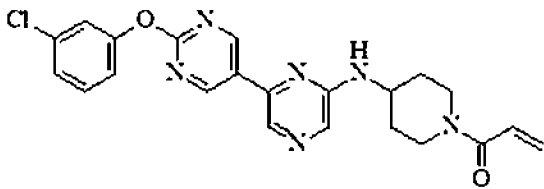
Следующие соединения получали по существу при помощи способа из примера 24, применяя подходящим образом замещенный карбамат и акрилоилхлорид.

Пример	Структура	Название	ИЭР/МС m/z [M+H]
25		1-[3-[[6-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	393,0

26		1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	443,0
27		1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	459,1
28		1-[3-[[6-(2-фенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	375,0
29		1-[3-[[6-(2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-3-метилазетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 423,2
30		1-[3-[[6-[2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	411,1
31		1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 409,1/411,1

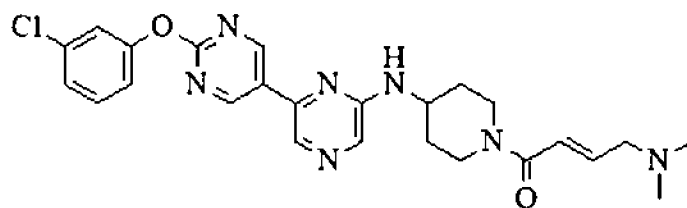
		азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	
32		1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-2-метилазетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он, изомер 1	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 423,1/425,1
33		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	472,4
34		1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 422,2/424,2
35		1-[3-[[6-[2-(3-хлор-4-фторанилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 426,0/428,0

36		1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)ан илино]пиримидин-5- ил]пиразин-2- ил]амино]пирролиди н-1-ил]проп-2-ен-1- он	472,0
37		1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)ан илино]пиримидин-5- ил]пиразин-2- ил]амино]азетидин- 1-ил]проп-2-ен-1-он	458,2
38		1-[4-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фен окси]пиримидин-5- ил]пиразин-2- ил]амино]-1- пиперидил]проп-2- ен-1-он	469,2
39		1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)ани лино]пиримидин-5- ил]пиразин-2- ил]амино]пирролиди н-1-ил]проп-2-ен-1- он	454,2
40		1-[3-[[6-[2-[(6-метил- 2-пиридил)амино] пиримидин-5- ил]пиразин-2- ил]амино]азетидин- 1-ил]проп-2-ен-1-он	389,2

41		1-[3-[[6-[2-(4-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 409,1/411,2
42		1-[3-[[6-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	405,0
43		1-[3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он	458,2
44		1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он	$(^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl})$ 437,2/439,2

Пример 45

(*E*)-1-[4-[[6-[2-(3-Хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он

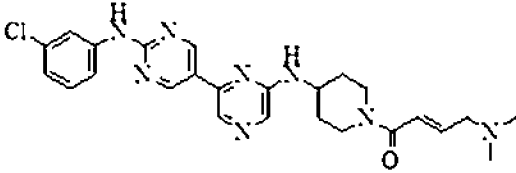
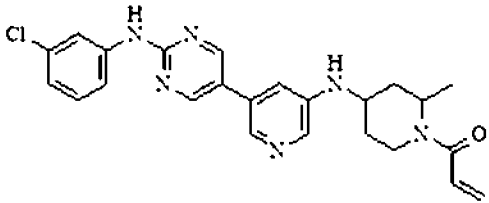


5

В 50 мл круглодонную колбу, снабженную капельной воронкой, вносили *tert*-бутил-4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пиперидин-1-

карбоксилат (0,4 г, 0,9 ммоль) и ДХМ (4,5 мл). Сосуд охлаждали на ледяной бане до 0°C в атмосфере азота. Через капельную воронку по каплям добавляли ТФК (3,4 мл, 44,5 ммоль) и раствор перемешивали в течение 15 мин. Суспензию снимали с охлаждающей бани и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в 1 мл ДМФА и добавляли к раствору, образованному последовательным добавлением (2*E*)-4-(диметиламино)бут-2-еновой кислоты (0,1 г, 1,1 ммоль) и НАТУ (0,4 г, 1,0 ммоль) в ДМФА (4,45 мл). К реакционной смеси добавляли DIPEA (1,6 мл, 8,9 ммоль) и раствор перемешивали при КТ в течение 20 мин. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем C18 обращенно-фазовой жидкостной хроматографии, элюируя с градиентом от 40/60 до 70/30 смесей ACN/10 mM раствор NH₄HCO₃ в воде, с получением указанного в заголовке соединения (0,4 г, выход 81%) после испарения растворителя. ИЭР/МС *m/z* (³⁵Cl/³⁷Cl) 494,2/496,2 [M+H].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа из примера 45, применяя подходящим образом замещенный карбамат.

Пример	Структура	Название	ИЭР/МС <i>m/z</i>
46		(<i>E</i>)-1-[4-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 493,2/495,2
47		1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-2-метил-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он	(³⁵ Cl/ ³⁷ Cl) 449,2/451,2

Биологические анализы

В биохимических анализах BTK и EGFR применяли наборы для анализа Eu-связывания киназы LANTHASCREEN[®] производства Thermo Fisher Scientific, при помощи которых измеряли связывание киназы со фторированной меткой. Буфер для анализа состоял из 50 мМ HEPES, pH 7,5, 0,01% BRIJ[™]-35, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EGTA и 1 мМ DTT.

- 5 Испытываемые соединения разбавляли и добавляли в планшет для анализа при помощи жидкостного манипулятора Labcyte ECHO[®] 555. Соединения испытывали при помощи 10-точечных кривых дозовой зависимости (100 мкМ – 0,005 мкМ) с максимальной концентрацией ДМСО 1%. Анализы проводили в объеме 20 мкл в малообъемных 384-луночных белых планшетах Proxiplate. Для анализа BTK концентрация полноразмерного
- 10 His-меченого BTK в анализе составляла 5 нМ, концентрация Eu-анти-His-антитела составляла 2 нМ, и концентрация киназной метки 236 составляла 60 нМ. Для анализа EGFR концентрация укороченного (аминокислоты 668-1210) EGFR, меченного GST, составляла 5 нМ, концентрация Eu-анти-GST-антитела составляла 2 нМ, и концентрация индикатора киназы 199 составляла 10 нМ. Компоненты анализа (соединение, фермент/антитело, метка)
- 15 объединяли и инкубировали в течение 30 мин перед считыванием на Perkin-Elmer EnVision с возбуждением при 340 нМ, эмиссией метки при 665 нМ и эмиссией антитела при 615 нМ. Отношение сигналов преобразовывали в процент ингибирования с применением следующего уравнения: % ингибирования = $100 - [(\text{испытываемое соединение} - \text{медианный минимум}) / (\text{медианный максимум} - \text{медианный минимум}) \times 100]$. Относительную IC₅₀
- 20 определяли путем подстановки процента ингибирования при каждой концентрации ингибитора в следующее уравнение с применением инструмента Next Generation Results Rel-IC50: данные анализировали с применением 4-параметрического нелинейного логистического уравнения $y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$, где y = % специфического ингибирования, A = низ кривой, B = верх кривой, C = относительная IC₅₀ = концентрация,
- 25 вызывающая 50% ингибирование в зависимости от диапазона данных от верха до низа, D = угол наклона = наклон кривой.

Цельная кровь человека CD69 *in vitro* в анализе:

- В анализе HWB CD69 измеряли активированные В-клетки в цельной крови человека
- 30 с применением проточного цитометра. Соединения разбавляли и вносили в планшеты для анализа при помощи жидкостного манипулятора Labcyte ECHO[®] 555. Соединения испытывали при помощи 10-точечных кривых дозовой зависимости (20 мкМ – 0,001 мкМ) в 96-луночных планшетах с V-образным дном с максимальной концентрацией ДМСО 0,2%. Свежую кровь от индивидуального здорового добровольца смешивали с HEPES (0,5 мл
- 35 HEPES добавляли на 10 мл крови) и в количестве 100 мкл/лунка добавляли в планшеты с

соединениями. Планшеты герметично закрывали и выдерживали в инкубаторе при 37°C в течение 3 ч. В каждую лунку добавляли анти-IgD-декстран человека до конечной концентрации 100 нг/мл, перемешивали и планшеты помещали обратно в инкубатор. Через 1 ч клетки промывали холодным буфером FACS и переносили в планшет с глубокими лунками. Клетки инкубировали с антителами анти-CD69-PE человека (BIOLEGEND[®], клон FN50) и анти-CD19-APC человека (BIOLEGEND[®], клон HIB19) во льду в течение 20 мин. Клетки промывали и инкубировали в растворе eBioscience[™] 1-step Fix/Lyse (10X) при КТ для лизиса эритроцитов и фиксации других клеток. Белые клетки осаждали центрифугированием и промывали в буфере FACS, а затем переносили в буфер считывания.

Суспендированные клетки переносили в 96-луночные круглодонные планшеты и считывали на проточном цитометре IntelliCyt iQue[®] Screener Plus. На графике отношения SSC (канал бокового рассеяния) и FSC (канал прямого рассеяния) идентифицировали лимфоциты. Лимфоциты идентифицировали по усиленному сигналу положительного маркера CD19 для количественной оценки MFI (средняя интенсивность флуоресценции/клетка) CD69 (маркера активированных В-лимфоцитов). Отношение сигналов преобразовывали в процент ингибирования с применением следующего уравнения: % ингибирования = 100 – [(испытываемое соединение – медианный минимум)/(медианный максимум – медианный минимум) x 100]. Относительную IC₅₀ определяли путем подстановки процента ингибирования при каждой концентрации ингибитора в следующее уравнение с применением результатов инструмента Next Generation Results Rel-IC₅₀: данные анализировали с применением 4-параметрического нелинейного логистического уравнения $y = (A + ((B - A)/(1 + ((C/x)^D))))$, где y = % специфического ингибирования, A = низ кривой, B = верх кривой, C = относительная IC₅₀ = концентрация, вызывающая 50% ингибирование в зависимости от диапазона данных от верха до низа, D = угол наклона = наклон кривой.

В следующих таблице 1 и таблице 2 представлены значения относительной IC₅₀ в случае ВТК человека, EGFR человека и CD69 цельной крови человека.

Таблица 1. Значения относительной IC₅₀ для примеров 1-23

[Значение IC₅₀ ± стандартное отклонение (n = количество испытаний)]

№ примера	hBTK отн. IC ₅₀ (мкМ)	hEGFR отн. IC ₅₀ (мкМ)	HWB CD69 отн. IC ₅₀ (мкМ)
1	0,0253 ± 0,00542 (n=3)	0,470 ± 0,0936 (n=3)	0,393 ± 0,128 (n=12)
2	0,00689 ± 0,00262 (n=3)	0,121 ± 0,0664 (n=3)	0,141 ± 0,0413 (n=8)
3	0,0758 ± 0,000500 (n=2)	6,52 ± 4,60 (n=2)	0,595 ± 0,326 (n=6)
4	0,00998 ± 0,00430 (n=3)	0,872 ± 0,456 (n=3)	0,110 ± 0,0794 (n=8)
5	0,0555 ± 0,0244 (n=5)	28,5 ± 21,2 (n=5)	0,485 ± 0,234 (n=14)
6	0,0724 ± 0,00422 (n=2)	5,18 ± 0,441 (n=2)	0,671 ± 0,236 (n=6)
7	0,00973 ± 0,00201 (n=5)	0,129 ± 0,0553 (n=5)	0,180 ± 0,0460 (n=7)
8	0,0231 ± 0,0000341 (n=2)	0,724 ± 0,375 (n=2)	0,239 ± 0,0345 (n=4)
9	0,0606 ± 0,000351 (n=2)	3,76 ± 1,40 (n=2)	0,655 ± 0,295 (n=4)
10	0,0345 ± 0,00808 (n=2)	21,2 ± 3,82 (n=2)	0,263 ± 0,129 (n=6)
11	0,0181 ± 0,00305 (n=2)	0,644 ± 0,0618 (n=2)	0,242 ± 0,0912 (n=4)
12	0,00695 ± 0,000395 (n=2)	0,509 ± 0,246 (n=3)	0,200 ± 0,0524 (n=9)
13	0,0382 ± 0,0169 (n=2)	0,450 ± 0,0532 (n=2)	0,715 ± 0,0935 (n=4)
14	0,0178 ± 0,00377 (n=2)	0,242 ± 0,231 (n=2)	0,299 ± 0,143 (n=8)
15	0,00601 ± 0,000579 (n=2)	1,37 ± 1,21 (n=3)	0,219 ± 0,0860 (n=5)
16	0,00608 (n=1)	8,65 ± 2,37 (n=3)	0,118 ± 0,0560 (n=7)
17	0,0329 ± 0,000137 (n=2)	16,1 ± 8,31 (n=3)	0,242 ± 0,0643 (n=9)
18	<0,005 (n=1)	0,247 ± 0,0993 (n=2)	0,0710 ± 0,0128 (n=4)
19	<0,005 (n=1)	0,523 ± 0,112 (n=2)	0,148 ± 0,0331 (n=4)
20	0,0169 ± 0,00393 (n=2)	2,22 ± 0,649 (n=2)	0,208 ± 0,132 (n=4)
21	0,00884 ± 0,00121 (n=3)	>100 (n=1)	0,160 ± 0,0382 (n=8)
22	0,0310 ± 0,0124 (n=3)	3,39 ± 2,07 (n=3)	0,227 ± 0,0811 (n=8)
23	0,0241 ± 0,00428 (n=2)	26,5 ± 2,88 (n=2)	0,475 ± 0,166 (n=4)

Таблица 2. Значения относительной IC₅₀ для примеров 24-47[Значение IC₅₀ ± стандартное отклонение (n = количество испытаний)]

№ примера	hBTK отн. IC ₅₀ (мкМ)	hEGFR отн. IC ₅₀ (мкМ)	HWB CD69 отн. IC ₅₀ (мкМ)
24	0,00853 ± 0,00324 (n=4)	1,05 ± 0,392 (n=4)	0,177 ± 0,0416 (n=10)
25	0,0193 ± 0,00328 (n=2)	1,58 ± 0,110 (n=2)	0,306 ± 0,0636 (n=4)
26	0,0302 ± 0,00432 (n=2)	4,03 ± 1,92 (n=2)	0,490 ± 0,255 (n=4)
27	0,0337 ± 0,0108 (n=3)	10,4 ± 11,5 (n=3)	0,664 ± 0,314 (n=4)
28	0,0429 ± 0,00509 (n=2)	1,47 ± 0,209 (n=2)	0,742 ± 0,323 (n=2)
29	0,0177 ± 0,00135 (n=3)	3,47 ± 0,911 (n=3)	0,584 ± 0,372 (n=10)
30	0,0432 ± 0,0119 (n=2)	1,08 ± 0,229 (n=2)	0,815 ± 0,110 (n=4)
31	0,00949 ± 0,00321 (n=4)	0,366 ± 0,0870 (n=4)	0,419 ± 0,118 (n=7)
32	0,00688 ± 0,00137 (n=2)	0,194 ± 0,0479 (n=2)	0,135 ± 0,0665 (n=4)
33	0,00944 ± 0,00226 (n=3)	22,2 ± 19,5 (n=3)	0,261 ± 0,145 (n=12)
34	0,0183 (n=1)	0,639 ± 0,256 (n=2)	0,130 ± 0,0447 (n=6)
35	<0,005 (n=1)	0,0373 ± 0,0261 (n=2)	0,107 ± 0,0454 (n=4)
36	0,00672 ± 0,00170 (n=2)	15,2 ± 0,654 (n=2)	0,161 ± 0,0710 (n=4)
37	<0,005 (n=1)	0,306 ± 0,0338 (n=2)	0,136 ± 0,0668 (n=4)
38	0,00689 ± 0,000835 (n=2)	0,908 ± 0,546 (n=2)	0,0666 ± 0,0199 (n=4)
39	0,00560 (n=1)	1,46 ± 0,200 (n=2)	0,103 ± 0,0606 (n=4)
40	0,00558 ± 0,000182 (n=2)	0,0549 ± 0,0154 (n=2)	0,144 ± 0,0534 (n=4)
41	0,0968 ± 0,0156 (n=2)	2,11 ± 0,487 (n=2)	2,16 ± 0,420 (n=2)
42	0,0194 ± 0,00167 (n=2)	2,82 ± 0,492 (n=2)	0,226 ± 0,0530 (n=4)
43	<0,005 (n=1)	0,676 ± 0,0230 (n=2)	0,105 ± 0,0430 (n=4)
44	0,00611 (n=1)	0,207 ± 0,0319 (n=2)	0,126 ± 0,0297 (n=8)
45	0,0438 ± 0,00417 (n=2)	52,6 ± 28,8 (n=2)	0,466 ± 0,159 (n=6)
46	<0,005 (n=1)	6,04 ± 2,09 (n=2)	0,157 ± 0,0523 (n=8)
47	0,0067 (n=1)	6,1 (n=1)	0,355 ± 0,039 (n=2)

Значения относительной IC₅₀, приведенные для примеров 1-47 в таблицах 1 и 2, иллюстрируют сильное связывание с ВТК человека и сравнительно гораздо менее сильное связывание с EGFR человека. Кроме того, значения IC₅₀, приведенные для примеров 1–47 в таблицах 1 и 2 для связывания с ВТК человека, коррелируют с фармакологическим ингибированием активации В-клеток в цельной крови человека, что измеряют при помощи

повышающей регуляции CD69, в ответ на стимулирование посредством В-клеточного рецептора. Данные иллюстрируют сильное и селективное ингибирование передачи сигналов ВТК в примерах 1-47.

5 Пероральная биодоступность у крыс:

Испытываемое соединение вводили крысам линии Спрега-Доули внутривенно (IV) в количестве 1 мг/кг (с применением носителя: 20% CAPTISOL® в 25 мМ натрий-фосфатном буфере, достаточное количество для pH 2, или 25% ДМА, 15% ЕtОН, 10% пропиленгликоля, 25% 2-пирролидона и 25% очищенной воды) и перорально (РО) в количестве 3 мг/кг (с применением носителя из 1% гидроксипропилцеллюлозы, 0,25% полисорбата 80, 0,05% Antifoam 1510-US и достаточного количества очищенной воды). Серийные образцы крови собирали через 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 12 ч после введения дозы в случае IV болюсного введения и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 12 ч после введения дозы в случае перорального введения. После обработки коагулянтом ЭДТА плазму получали путем центрифугирования и хранили при -70°C до анализа путем ЖХ-МС/МС. Определяли концентрацию испытываемого изделия в плазме и загружали в систему Watson LIMS™, где для расчета площади под кривой (AUC) для IV и РО ветвей применяли некомпартментный анализ. Биодоступность (%F) рассчитывали при помощи следующего уравнения,

$$20 \quad \%F = (AUC_{PO} \times \text{доза}_{IV}) / (AUC_{IV} \times \text{доза}_{PO}) \times 100.$$

В таблице 3 представлена пероральная биодоступность выбранных ингибиторов ВТК у крыс.

Таблица 3. Пероральная биодоступность у крыс (%F) при дозе выбранных ингибиторов ВТК 3 мг/кг.

№ примера	%F (крыса)
1	74,0%
5	36,6%
19	79,2%
24	41,0%
27	38,4%
31	54,1%
33	44,6%
44	36,8%

Данные, представленные в таблице 3 для примеров 1, 5, 19, 24, 27, 31, 33 и 44, иллюстрируют фармакологически выгодную пероральную биодоступность соединений согласно настоящему изобретению.

5 **Анализ *in vivo* коллаген-индуцированного артрита у крыс:**

Модель коллаген-индуцированного артрита (CIA) типа II у крыс можно применять для оценки терапевтического действия соединений. Для исследования использовали самок крыс линии Льюиса (Charles River Laboratories, Inc.) со средней массой тела 155-175 г. Животных кормили стандартным кормом для грызунов и обеспечивали неограниченным количеством воды. Иммунизационную эмульсию готовили с применением 2 мг/мл бычьего коллагена-II, смешанного с равным объемом неполного адьюванта Фрейнда (IFA). Крыс иммунизировали внутрикожно 0,4 мл коллагеновой эмульсии в двух местах, расположенных в нижней поясничной области над основанием хвоста в день 1 и повторно в день 8. Животных случайным образом распределяли в исследуемые группы на основании 10 толщины лапы и массы тела на день 11, по 8 крыс в каждой группе. Соединения готовили в растворе 1% ГЭЦ/0,25% Р80/0,05% активатора в очищенной воде и ежедневно дозировали через желудочный зонд в течение 9 дней. Толщину лапы измеряли каждый день 15 путем измерения штангенциркулем в месте правой лодыжки.

Ингибирование соединениями согласно настоящему изобретению оценивали с применением апостериорного критерия Даннетта для множественных сравнений для групп 20 CIA крыс, получавших лечение указанным соединением из примера в указанной дозе, по сравнению с группами CIA крыс, получавших носитель, и разницу $P < 0,05$ считали значительной. Лечение ингибитором ВТК из примеров 1, 5, 24, 27, 31 и 33 демонстрирует дозозависимое снижение тяжести артрита у CIA крыс. Средняя суммарная толщина лапы 25 снижалась по сравнению с CIA крысами, получавшими лечение носителем. Среднее процентное ингибирование толщины лапы в течение периода лечения иллюстрирует дозозависимое улучшение. Количественный анализ гистопатологии показывает, что показатели воспаления голеностопного сустава, резорбции кости и степени тяжести повреждения хряща также демонстрируют дозозависимое снижение по сравнению с CIA 30 крысами, получавшими лечение носителем.

В таблице 4 показана активность *in vivo* для приведенных в качестве примера ингибиторов ВТК в модели коллаген-индуцированного артрита (SE = стандартная ошибка).

Таблица 4. Активность ингибиторов ВТК в модели *in vivo* CIA.

№ примера	Тестовая доза (мг/кг/сут)	AUC % ингибирования толщины лапы по сравнению с контролем носителем	AUC % толщины лапы (мм) ± SE
Носитель		0	78,2 ± 0,8
1	0,5	23	73,9 ± 2,5
1	1	47	69,6 ± 2,0
1	3	81	63,4 ± 1,3
Носитель		0	78,21 ± 0,75
5	1	34	71,68 ± 2,24
5	3	58	67,18 ± 1,07
Носитель		0	69,61 ± 1,78
24	1	28	65,04 ± 2,31
24	3	49	61,43 ± 4,47
24	10	63	59,24 ± 1,49
Носитель		0	77,61 ± 0,88
27	1	24	73,30 ± 0,95
27	3	45	69,58 ± 1,26
Носитель		0	76,42 ± 1,17
31	1	62	66,10 ± 1,83
31	3	81	63,70 ± 0,96
31	10	82	64,33 ± 1,00
Носитель		0	78,21 ± 0,75
33	0,3	24	73,61 ± 2,09
33	1	52	68,32 ± 2,30
33	3	59	67,00 ± 1,52

Данные, представленные в таблице 4 для примеров 1, 5, 24, 27, 31 и 33, иллюстрируют фармакологически выгодную эффективность *in vivo* соединений согласно настоящему изобретению в отношении ингибирования коллаген-индуцированного артрита в указанной модели *in vivo*.

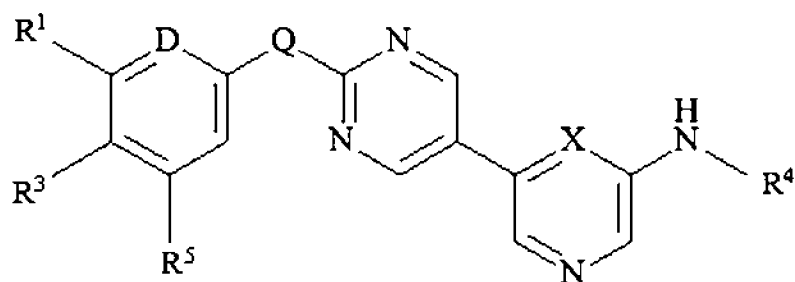
Соединения согласно настоящему изобретению, например, из примера 1, демонстрируют выгодное сочетание фармакологических свойств, таких как активность, высокая пероральная доступность *in vivo*, эффективность *in vivo* и благоприятный профиль токсичности, в доклинических испытаниях. Например, соединение из примера 1 демонстрирует сильное ингибирование hBTK ($0,0253 \pm 0,00542$ мкМ (n = 3)) и ингибирование активации В-клеток в цельной крови человека ($0,393 \pm 0,128$ мкМ (n = 12)),

но гораздо менее сильное ингибирование hEGFR ($0,470 \pm 0,0936$ мкМ ($n = 3$)) и демонстрирует выгодную пероральную биодоступность у крыс (%F), составляющую 74% при 3 мг/кг. Кроме того, соединение из примера 1, в целом, хорошо переносится при введении *in vivo* здоровым крысам в течение четырех дней и демонстрирует благоприятное

5 отсутствие токсичности в указанном эксперименте *in vivo*. Таким образом, соединение из примера 1 демонстрирует выгодную комбинацию благоприятных фармакологических свойств, обеспечивающую возможное применение в качестве перорально вводимого терапевтического агента для ингибирования активации В-клеток и лечения аутоиммунных и воспалительных заболеваний, таких как RA, MS и SLE.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



Формула I

5 где:

D представляет собой $-CR^2-$ или N ,

Q представляет собой O или NH ,

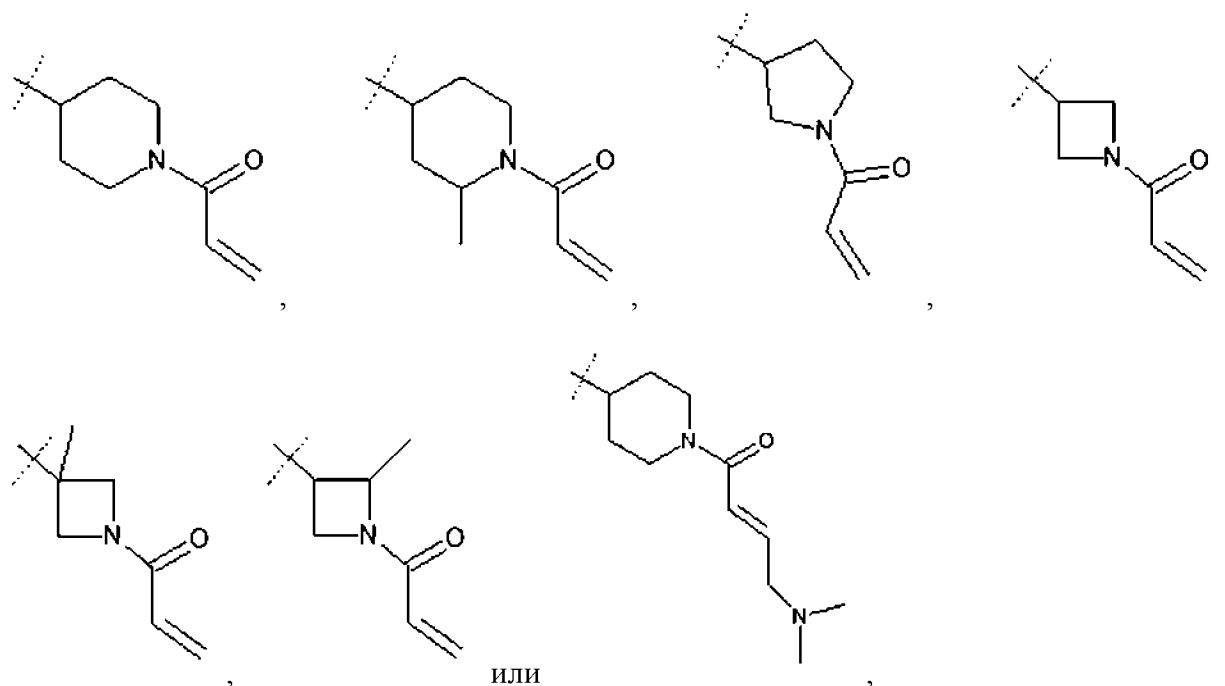
X представляет собой $-CH-$ или N ,

R^1 представляет собой $-H$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-C\equiv CH$,

10 R^2 представляет собой $-H$, $-F$ или $-OCF_3$,

R^3 представляет собой $-H$, $-Cl$ или $-F$,

R^4 представляет собой

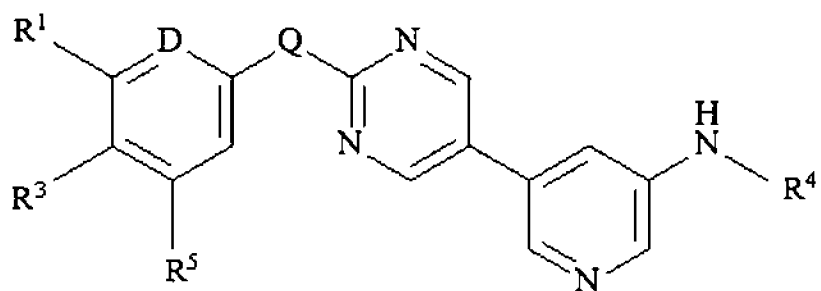


15 R^5 представляет собой $-H$ или $-F$,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение или соль по п. 1, отличающиеся тем, что D представляет собой $-CR^2-$, R^1 представляет собой $-Cl$, R^3 представляет собой $-H$, и R^5 представляет собой $-H$.

3. Соединение по п. 1 формулы Ia:



Формула Ia

где:

D представляет собой $-CR^2-$ или N,

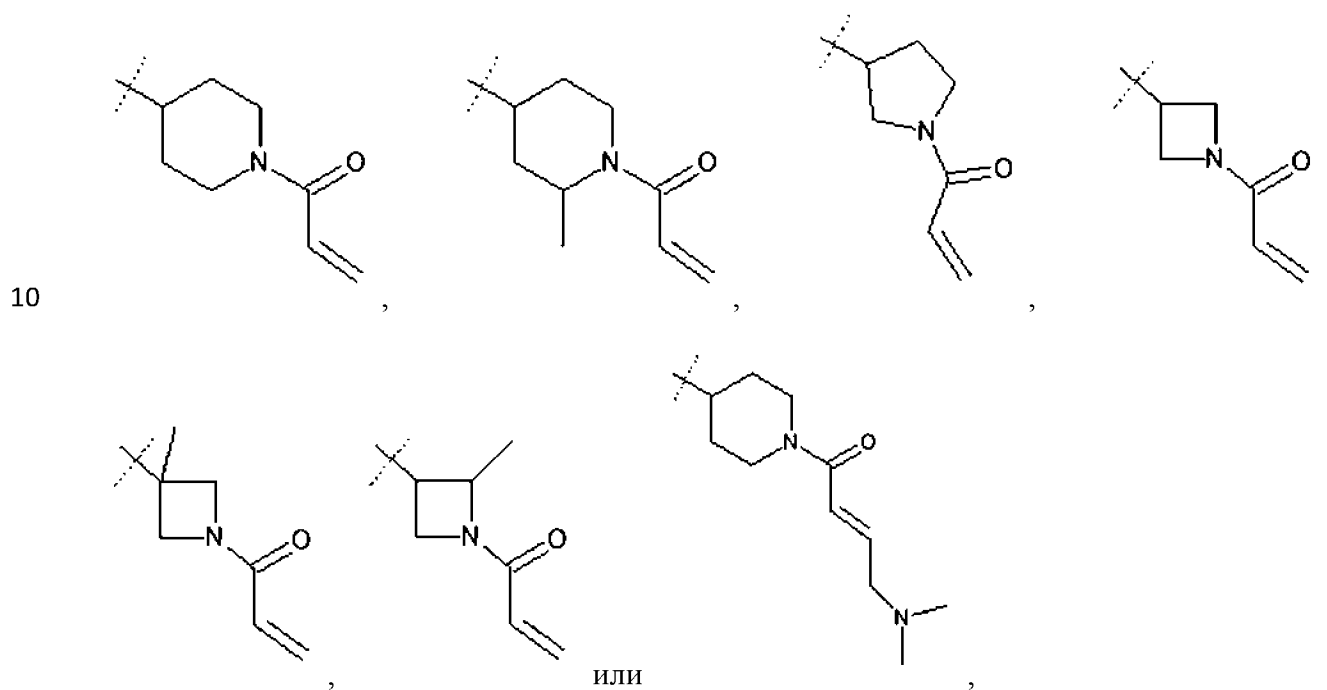
5 Q представляет собой O или NH,

R^1 представляет собой -H, -Cl, -F, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-C\equiv CH$,

R^2 представляет собой -H, -F или $-OCF_3$,

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F,

R^4 представляет собой



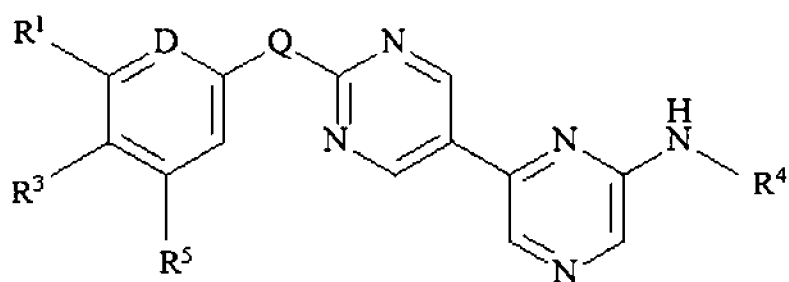
R^5 представляет собой -H или -F,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение или соль по п. 3, отличающиеся тем, что D представляет собой $-CR^2-$, R^1

15 представляет собой -Cl, R^3 представляет собой -H, и R^5 представляет собой -H.

5. Соединение по п. 1 формулы:



Формула Ib

где:

D представляет собой $-CR^2-$ или N,

5 Q представляет собой O или NH,

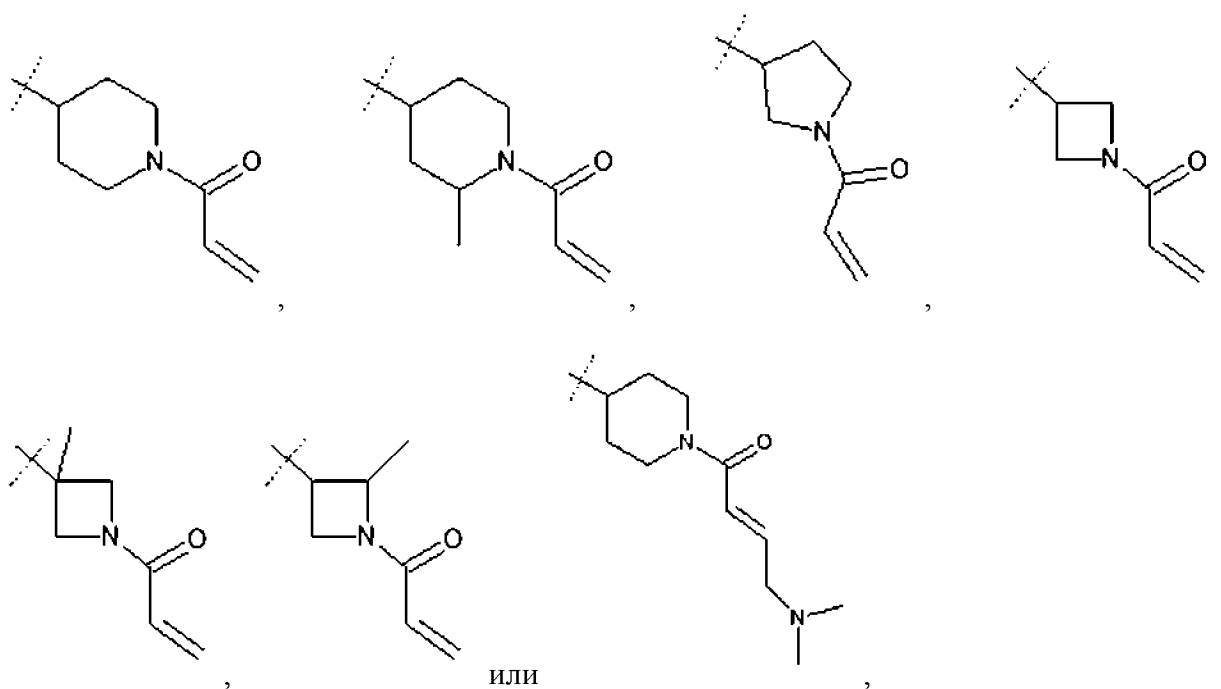
R^1 представляет собой -H, -Cl, -F, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $-C\equiv CH$,

R^2 представляет собой -H, -F или $-OCF_3$,

R^3 представляет собой -H, -Cl или -F,

R^4 представляет собой

10



R^5 представляет собой -H или -F,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение или соль по п. 5, отличающиеся тем, что D представляет собой $-CR^2-$, R^1

15 представляет собой -Cl, R^3 представляет собой -H, и R^5 представляет собой -H.

7. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

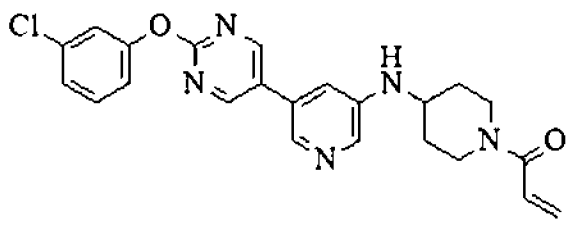
1-[3-[[5-[2-(3-хлор-2-фтор-фенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;

- 3-[5-[5-[(1-проп-2-еноилазетидин-3-ил)амино]-3-пиридил]пиримидин-2-ил]оксибензонитрила;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 5 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(3S)-3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 10 1-она;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)-4-фтор-фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 15 1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-3-метил-азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 20 1-[3-[[5-[2-(3-хлор-4-фтор-фенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[5-[2-(3-этинилфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 25 1-[3-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- (S)-1-(3-((5-(2-((3-(дифторметокси)фенил)амино)пиримидин-5-ил)пиридин-3-ил)амино)пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(3S)-3-[(5-{2-[(6-метилпиридин-2-ил)амино]пиримидин-5-ил} пиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-ил] проп-2-ен-1-она;
- 30 1-[3-[[5-[2-[3-(трифторметил)анилино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;

- 1-[4-[[5-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 5 1-[4-[[5-[2-(2-пиридиламино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- (E)-1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 10 1-[3-[[6-[2-(3-фторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметил)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 15 1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-(2-феноксипиримидин-5-ил)пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-3-метил-азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 20 1-[3-[[6-[2-(3,5-дифторфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(2S,3R)-3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-2-метил-азетидин-1-ил]проп 2-ен-1-она, изомера 1;
- 25 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 30 1-[3-[[6-[2-(3-хлор-4-фтор-анилино)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-[3-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 35

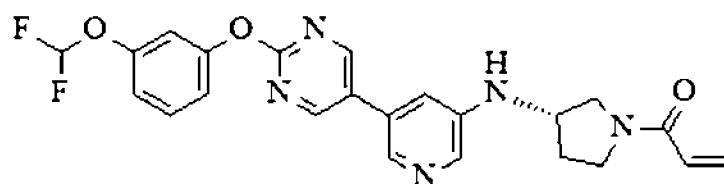
- 1-[4-[[6-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[(3S)-3-[[6-[2-[3-(дифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 5 1-[3-[[6-[2-[(6-метил-2-пиридил)амино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(4-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 10 2-ен-1-она;
- 1-[3-[[6-[2-[2-(трифторметокси)анилино]пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-она;
- 1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она;
- 15 (E)-1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она;
- (E)-1-[4-[[6-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]пиазин-2-ил]амино]-1-пиперидил]-4-(диметиламино)бут-2-ен-1-она и
- 1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-2-метил-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она,
- 20 или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, который
- 25 может быть структурно представлен как:



или его фармацевтически приемлемая соль.

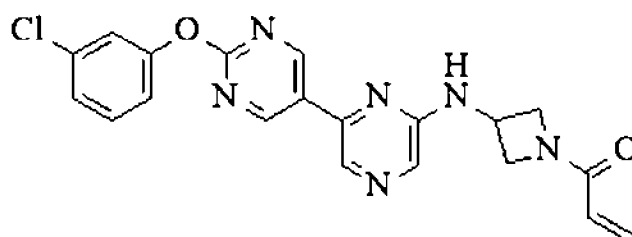
9. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[(3S)-3-[[5-[2-[3-(дифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]пирролидин-1-ил]проп-2-ен-1-он, который может быть структурно представлен как:
- 30



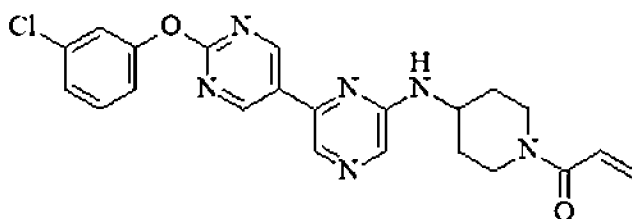
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[3-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]азетидин-1-ил]проп-2-ен-1-он,

5 который может быть структурно представлен как:

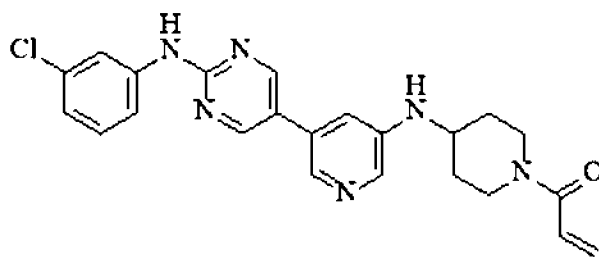


11. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[4-[[6-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]пиразин-2-ил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, который может быть структурно представлен как:



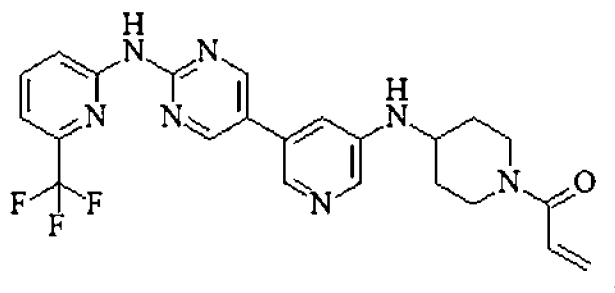
10

12. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-(3-хлоранилино)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, который может быть структурно представлен как:



15 или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-[4-[[5-[2-[[6-(трифторметил)-2-пиридил]амино]пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-он, который может быть структурно представлен как:



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 и фармацевтически приемлемое вещество-носитель, разбавитель или вспомогательное
5 вещество.

15. Способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-13.

16. Способ лечения системной красной волчанки, включающий введение пациенту,
10 нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-13.

17. Способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-13.

18. Способ лечения синдрома Шегрена, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-13.

19. Способ лечения пемфигуса, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-13.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1-13 для применения для терапии.

21. Соединение или соль по любому из пп. 1-13 для применения для лечения ревматоидного артрита.

22. Соединение или соль по любому из пп. 1-13 для применения для лечения системной красной волчанки.

23. Соединение или соль по любому из пп. 1-13 для применения для лечения рассеянного склероза.

24. Соединение или соль по любому из пп. 1-13 для применения для лечения пемфигуса.

25. Способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она.
30

26. Способ лечения системной красной волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она.

27. Способ лечения рассеянного склероза, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества 1-[4-[[5-[2-(3-хлорфенокси)пиримидин-5-ил]-3-пиридил]амино]-1-пиперидил]проп-2-ен-1-она.