

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037942

(13) B1

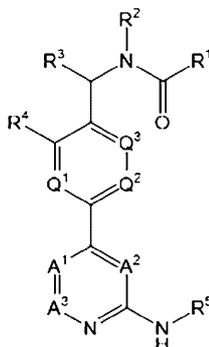
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- | | | | |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2021.06.10 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 403/12</i> (2006.01)
<i>C07D 403/14</i> (2006.01)
<i>C07F 5/04</i> (2006.01)
<i>A61P 17/00</i> (2006.01)
<i>A61P 35/00</i> (2006.01)
<i>A61P 35/02</i> (2006.01)
<i>A61P 19/04</i> (2006.01)
<i>A61P 19/02</i> (2006.01)
<i>A61P 37/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | 201792348 | | |
| (22) Дата подачи заявки | 2014.12.11 | | |

(54) БИАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА В ОНКОЛОГИИ, НЕВРОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ

- | | |
|---|-----------------------|
| (31) 61/914,886 | (56) WO-A1-2008053182 |
| (32) 2013.12.11 | US-B1-8334292 |
| (33) US | |
| (43) 2018.09.28 | |
| (62) 201691114; 2014.12.11 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОДЖЕН МА ИНК. (US) | |
| (72) Изобретатель:
Хопкинс Брайан Т., Ма Бинь, Чан
Тимоти Рэймонд, Сунь Лихун, Чжан
Лэй, Кумаравел Гнанасамбандам,
Лиссикатос Джозеф П., Кох Кевин,
Мяо Хуа (US) | |
| (74) Представитель:
Нилова М.И. (RU) | |

- (57) Изобретение предлагает соединения формулы I, их фармацевтически приемлемые соли, а также их композиции, которые являются применимыми в качестве ингибиторов тирозинкиназы Брутона и проявляют требуемые для тех же целей характеристики.



B1

037942

037942

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка заявляет приоритет по патенту США № 61/914886, поданному 11 декабря 2013, включенному в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

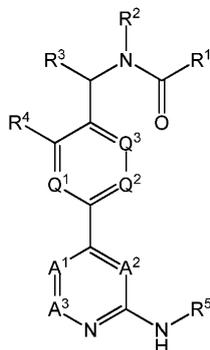
Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой большое мультигенное семейство, состоящее из более 500 белков, которые играют важную роль в развитии и лечении ряда заболеваний человека в онкологии, неврологии и иммунологии. Киназы Тес представляют собой нерецепторные тирозинкиназы, которые состоят из пяти членов (Тес (тирозинкиназа, экспрессирующейся в гепатоцеллюлярной карциноме), Vtk (тирозинкиназа Брутона), Itk (интерлейкин-2 (ИЛ-2)-индуцируемой Т-клеточной киназы; также известной как Emt или Tsk), Rlk (киназа находящегося в покое лимфоцита; также известной как Ttk) и Vmx (гена костно-мозговой тирозинкиназы на хромосоме X; также известной как Etk)) и, прежде всего, экспрессируются в гемопоэтических клетках, хотя экспрессия Vmx и Тес была обнаружена в эндотелиальных клетках и клетках печени. Киназы Тес (Itk, Rlk и Тес) экспрессируются в Т-клетке и все из них активируются ниже по потоку от Т-клеточного рецептора (TCR). Vtk является нижележащим медиатором передачи сигнала рецептора В-клеток (BCR), участвующем в регуляции активации клеток В, пролиферации и дифференциации. Более конкретно, Vtk содержит домен PH, связывающий фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфат (PIP3). Связывание PIP3 индуцирует Vtk фосфорилировать фосфолипазу С (PLC γ), которая, в свою очередь, гидролизует PIP2 для получения двух вторичных мессенджеров, инозитолтрифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG), активирующих протеинкиназу PKC, которая затем индуцирует дополнительную передачу сигнала В-клеток. Мутации, которые отключают ферментативную активность Vtk, приводят к синдрому XLA (агаммаглобулинемии, сцепленной с X-хромосомой), первичному иммунодефициту. Учитывая критические роли, которые играют Тес киназы в передаче сигнала и в В-клетках, и в Т-клетках, Тес киназы являются важными в случае аутоиммунных заболеваний целями.

Следовательно, в данной области техники существует большая потребность в эффективных ингибиторах Vtk. Настоящее изобретение удовлетворяет этим и другим требованиям.

Сущность изобретения

В конкретных вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает соединение формулы I

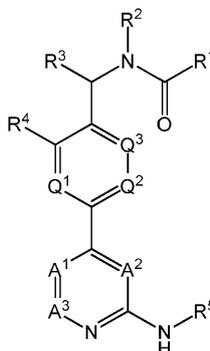


I

или его фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, Q¹, Q², Q³, A¹, A² и A³ является таким, как определено и описано в данном документе в классах и подклассах.

Подробное описание конкретных вариантов реализации изобретения

В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает соединение формулы I



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где один из A¹ и A² представляет собой C-R⁶, а другой из A¹ и A² представляет собой C-R⁶ или N; A³ выбран из C-H или N и представляет собой C-H при условии, что A¹ или A² представляет собой N;

Q^1 выбран из $C-R^7$ и N ;

Q^2 выбран из $C-R^7$ и N ;

Q^3 выбран из $C-R^7$ и N ;

где не более чем один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой N ;

R^1 представляет собой $-N(R)_2$ или необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 8-10-членного бициклического арила;

R^2 представляет собой H или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу,

или R^1 и R^2 вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота;

R^3 выбран из H , галогена, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

R^4 выбран из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ и необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы;

или R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное слитое кольцо A , где слитое кольцо A выбрано из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла и слитого 5-7-членного гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы;

R^5 выбран из H , $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или необязательно замещенной группы, выбранной из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членного бициклического арила;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из H , галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и

каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или

две группы R на одном и том же азоте берут вместе с их промежуточными атомами для образования необязательно замещенного кольца, выбранного из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы.

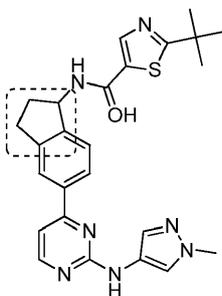
Определения.

Соединения по этому изобретению включают соединения, описанные в общих чертах выше, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, описанными в данном документе. Как применяют в данном документе, должны применяться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определяют в соответствии с Периодической таблицей элементов, вариантом CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, I, John Wiley & Sons, New York: 2001, все содержание которых включено в данный документ посредством ссылки.

Аббревиатуры, применяемые в данном документе, имеют свое обычное значение в пределах химической и биологической данной области техники. Химические структуры и формулы, изложенные в данном документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в данной области химии.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа", как применяют в данном документе, означает прямую цепь (т.е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая полностью насыщена или которая содержит одно или более ненасыщенных звеньев, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим (также называемый в данном документе "карбоциклическим", "циклоалифатическим" или "циклоалканом"), который имеет одну точку присоединения к остальной части молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода, а в еще одних вариантах реализации изобретения алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения "циклоалифатический" (или "карбоциклил" или "циклоалкил") соответствует моноциклическому C₃-C₇ углеводороду, который является полностью насыщенным или который содержит одно или более ненасыщенных звеньев, но который не является ароматическим, имеющий одну точку присоединения к остальной части молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваясь этим, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

Термин "слитый 5-7-членный моноциклический карбоцикл" относится к моноциклическому углеводороду, который имеет три общих атома углерода с основной структурой. В качестве иллюстрации соединение примера I-90 охватывает 5-членный слитый моноциклический карбоцикл, как обозначено пунктирными линиями ниже



I-90.

Термин "гетероатом" означает один или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (в том числе любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного азота или замещаемого атома азота гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термин "ненасыщенный", как применяют в данном документе, означает, что группа имеет одно или более ненасыщенных звеньев.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе.

"Алкиленовое звено" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. -(CH₂)_n-, где n является положительным целым числом, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиэтиленовую группу, в которой один или более атомов водорода метилена заменены заместителем. Подходящие заместители включают в себя те, которые описаны ниже в случае замещенной алифатической группы.

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил", применяемый отдельно или в качестве части более крупной функциональной группы, как в "аралкиле", "аралокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклическим и бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от 5 до 10 членов в кольце, где по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим и где каждое кольцо в системе содержит от трех до семи кольцевых членов. Термин "арил" может быть применен взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В некоторых вариантах реализации изобретения 8-10-членная бициклическая арильная группа представляет собой обязательно замещенное нафтиловое кольцо. В некоторых вариантах реализации данного изобретения "арил" относится к ароматической кольцевой системе, которая включает в себя, но не ограничиваясь этим, фенил, бифенил, нафтил, антрацен и т.п., которые могут содержать один или более заместителей. Также включенное в объем термина "арил", как его применяют в данном документе, представляет собой группу, в которой ароматическое кольцо слито с одним или более неароматическими кольцами, например инданилом, фталимидилом, нафтимидилом, фенантридинилом или тетрагидронафтилом и подобным. Термины "гетероарил" и "гетероар-", применяемые отдельно или в качестве части более крупной функциональной группы, например "гетероаралкильной" или "гетероаралокси", относят-

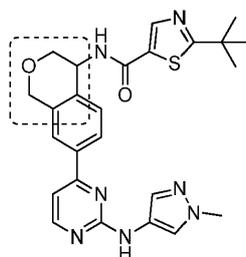
ся к группам, имеющим 5-10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; имеющим в циклической структуре в общей сложности 6, 10 или 14 π электронов и имеющим в дополнение к атомам углерода от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильные группы включают, без ограничения ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуридил, нафтиридинил и птеридинил.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", как применяют в данном документе, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо слито с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами при условии, что радикал или точка присоединения находится на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероарил" может быть применим взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", любой из этих терминов включает кольца, которые обязательно являются замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероариллом, причем алкильные и гетероарильные части независимо друг от друга являются необязательно замещенными.

Как применяют в данном документе, термины "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" применяют взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично ненасыщенным, и имеющему в дополнение к атомам углерода один или более, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, как это определено выше. При применении в данном контексте в качестве ссылки на кольцевой атом термин "азот" включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ^+NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе на любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к стабильной структуре, и любой из атомов кольца может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклическая функциональная группа" и "гетероциклический радикал" являются применимыми в данном документе взаимозаменяемо, а также включают в себя группы, в которых гетероциклическое кольцо слито с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такими как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где радикал или точка присоединения находятся на гетероциклическом кольце. Гетероциклильная группа может быть моно- или бициклической. Термин "гетероциклил" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем алкильные и гетероциклильные части независимо друг от друга являются необязательно замещенными.

Термин "слитый 5-7-членный моноциклический гетероцикл" относится к моноциклической гетероциклической функциональной группе, которая имеет три общих атома углерода с остальной структурой. В качестве иллюстрации соединение примера I-98 охватывает 6-членный конденсированный моноциклический гетероцикл, как обозначено пунктирными линиями ниже



I-98

Как применяют в данном документе, термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевой функциональной группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" предназначен для того, чтобы охватывать кольца, имеющие множественные ненасыщенные участки, но не предназначен для того, чтобы включать арильные и гетероарильные функциональные группы, как определено в данном документе.

Как описано в данном документе, соединения по изобретению могут, если это указано, содержать "необязательно замещенные" функциональные группы. В общем, термин "замещенный", предшествует ли ему термин "необязательно" или нет, означает, что один или более водородов означенного фрагмента замещены подходящим заместителем. Если не указано иное, то "необязательно замещенная" группа может иметь подходящий заместитель в каждом замещаемом положении группы, и при условии, что более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, заместители в каждом положении могут быть одинаковыми или различными. Предпочтительными комбинациями заместителей, предусмотренными настоящим изобретением, являются те, которые приводят к образованию стабильных или химически возможных соединений. Термин "стабильный", как применяют в данном документе, относится к соединениям, которые по существу не изменяются при воздействии условий обеспечения их получения, обнаружения, и в некоторых вариантах реализации изобретения их выделения, очистки и применения для одной или более целей, раскрытых в настоящем описании. Подходящие моновалентные заместители на подходящем атоме углерода "необязательно замещенной" группе независимо представляют собой галоген; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен на R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен на R° ; $-CH=CHPh$, который может быть замещен на R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен на R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $O-N(R^\circ)_2$; или $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ - $(5-6$ -членное гетероарильное кольцо) или $5-6$ -членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определение выше, два независимых случая R° , взятые вместе с их промежуточным(и) атомом(атомами), образуют $3-12$ -членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещено таким образом, как определено ниже.

Подходящие моновалентные заместители на R° (или кольцо, образованное путем собирания двух независимых случаев R° вместе с их промежуточными атомами) независимо представляют собой галоген, $-(CH_2)_{0-2}R^\circ$, $-(галогенR^\circ)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\circ)_2$; $-O(галогенR^\circ)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\circ$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\circ_2$, $-NO_2$, $-SiR^\circ_3$, $-OSiR^\circ_3$, $-C(O)SR^\circ$, $-(C_{1-4}$ прямой или разветвленный алкилен) $C(O)OR^\circ$ или $-SSR^\circ$, где каждый R° является незамещенным или, при условии, что ему предшествует "галоген", замещенным только одним или более галогенами и независимо выбран из C_{1-4} алифатической группы, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или $5-6$ -членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие дивалентные заместители на насыщенном атоме углерода R° содержат $=O$ и $=S$.

Подходящие дивалентные заместители на насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующие: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ или $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена таким образом, как определено ниже, или незамещенного $5-6$ -членного замещенного, частично незамещенного или арильного кольца, имеющего $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие дивалентные заместители, которые связаны с вицинальными замещаемыми атомами углерода "необязательно замещенной" группы, включают $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, где каждый независимый случай R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещена таким образом, как определено ниже, или незамещенного $5-6$ -членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на алифатической группе R^* включают галоген, $-R^*$, $-(галогенR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(галогенR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ или $-NO_2$, где каждый R^* является незамещенным или, при условии, что ему предшествует "галоген", замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или $5-6$ -членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее $0-4$ гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на замещаемом азоте "необязательно замещенной" группы включают $-R^\dagger$, $-NR_2^\dagger$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR_2^\dagger$, $-C(S)NR_2^\dagger$, $-C(NH)NR_2^\dagger$ или $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; где каждый R^\dagger независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещена таким образом, как определено ниже, незамещенное $-OR^\dagger$ или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на определения выше, два независимых случая R^\dagger , взятые вместе с их промежуточным(и) атомом(ами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Подходящие заместители на алифатической группе R^\dagger независимо представляют собой галоген, $-R^\bullet$, $-(\text{галоген}R^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(\text{галоген}R^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR_2^\bullet$ или $-NO_2$, где каждый R^\bullet является незамещенным или, при условии, что ему предшествует "галоген", замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5-6-членное замещенное, частично незамещенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Как применяют в данном документе, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые в пределах медицинских показаний подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и подобной и подобной и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge et al. подробно описывает фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в данное описание посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации изобретения нейтральные формы соединений регенерируют путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. В некоторых вариантах реализации изобретения исходная форма соединения отличается от различных форм солей некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также предназначены для включения всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных и геометрических (или конформационных)) форм структуры; например, R- и S-конфигураций каждого асимметрического центра, Z- и E-изомеров двойных связей и Z- и E-конформационных изомеров. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, такие как энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси данного соединения, находятся в пределах объема изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений по изобретению находятся в пределах объема изобретения. Кроме того, если не указано иное, структуры, описанные в данном документе, также включают соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, в том числе замены водорода дейтерием или тритием или замена углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, находятся в пределах объема изобретения. Такие соединения могут быть применимы, например, в качестве аналитических средств, в качестве зондов в биологических анализах или в качестве терапевтических средств в соответствии с данным изобретением.

Термин "оксо", как применяют в данном документе, означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода, образуя таким образом карбонил.

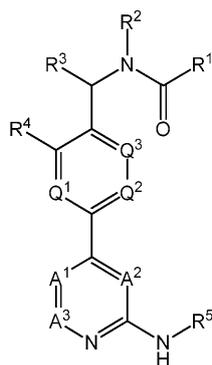
Среднему специалисту в данной области техники будет понятно, что в способах синтеза, как описано в данном документе, применяют различные защитные группы. Под термином "защитная группа", как применяют в данном документе, подразумевают, что конкретная функциональная группа, например O, S или N, скрыта или заблокирована, что позволяет, при желании, реакции быть проведенной селективно на другом реакционном сайте в многофункциональном соединении. Подходящие защитные группы хорошо известны в данной области и включают те, которые описаны подробно в Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полный объем которого включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации изобретения защитная группа селективно реагирует с хорошим выходом с получением защищенного субстрата, который устойчив в прогнозируемых реакциях; защитная группа предпочтительно является селективно удаляемой с помощью доступных, предпочтительно нетоксичных реагентов, которые не атакуют другие функциональные группы; защитная группа образует отдельное производное (более предпочтительно без получения новых стереоцентров); и защитная группа предпочтительно будет иметь минимум дополнительных функциональных возможностей избежать дальнейших сайтов реакции. Как подробно описано в данном документе, могут быть применимы кислород, сера, азот и углерод-защитные группы. Аминозащитные группы включают метилкарбамат, 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), 9-(2,7-дибром)флуоренилметилкарбамат, 4-метоксифенацилкарбамат (Phenoc), 2,2,2-трихлорэтилкарбамат (Troc), 2-триметилсилилэтилкарбамат (Teoc), 1-метил-1-(4-бифенилил)этилкарбамат (Broc), 2-(2'- и 4'-пиридил)этилкарбамат (Poc), 2-(N,N-дициклогексилкарбоксамидо)этилкарбамат, трет-бутилкарбамат (BOC), аллилкарбамат (Alloc), 4-нитроцинамилкарбамат (Noc), N-гидроксипиперидинилкарбамат, ал-

килдитиокарбамат, бензилкарбамат (Cbz), *p*-нитробензилкарбамат, *p*-хлорбензилкарбамат, дифенилметилкарбамат, 2-метилсульфонилэтилкарбамат, 2-(*p*-толуолсульфонил)этилкарбамат, 2,4-диметилтиофенилкарбамат (Bmpc), 2-трифенилфосфониоизопропилкарбамат (Ppc), *m*-хлор-*p*-ацилоксибензилкарбамат, *p*-(дигидроксборил)бензилкарбамат, *m*-нитрофенилкарбамат, 3,5-диметоксибензилкарбамат, *o*-нитробензилкарбамат, фенил(*o*-нитрофенил)метилкарбамат, производное *N'*-*p*-толуолсульфониламинокарбонила, производное *N'*-фениламинотиокарбонила, трет-амилкарбамат, *p*-цианобензилкарбамат, циклогексилкарбамат, циклопентилкарбамат, *p*-децилоксибензилкарбамат, 2,2-диметоксикарбонилвинилкарбамат, 2-фуранилметилкарбамат, изоборилкарбамат, изобутилкарбамат, 1-метил-1-фенилэтилкарбамат, 1-метил-1-(4-пиридил)этилкарбамат, фенилкарбамат, формамид, ацетамид, хлорацетамид, трихлорацетамид, трифторацетамид, фенилацетамид, 3-фенилпропанамид, пиколинамид, производное *N*-бензоилфенилаланила, бензамид, *p*-фенилбензамид, *o*-нитрофеноксиацетамид, ацетоацетамид, 4-хлорбутанамид, 3-метил-3-нитробутанамид, *o*-нитроциннамид, производное *N*-ацетилметионина, *o*-нитробензамид, *o*-(бензоилоксиметил)бензамид, 4,5-дифенил-3-оксазолин-2-он, *N*-фталимид, *N*-2,5-диметилпиррол, *N*-метиламин, *N*-аллиламин, *N*-[2-(триметилсилил)этокси]метиламин (SEM), *N*-3-ацетоксипропиламин, *N*-бензиламин, *N*-трифенилметиламин (Tr), *N*-2-пиколиламино-*N'*-оксид, *N*-1,1-диметилтиометиленамин, *N*-бензилиденамин, *N*-*n*-метоксибензилиденамин, *N*-(2*N'*,*N'*-диметиламинометил)амин, *N'*-изопропилидендиамин, *N*-*n*-нитробензилиденамин, *N*-(5-хлор-2-гидрокси-фенил)фенилметиленамин, *N*-циклогексилденамин, *N*-(5,5-диметил-3-оксо-1-циклогексенил)амин, производное *N*-борана, производное *N*-дифенилбориновой кислоты, *N*-нитроамин, *N*-нитрозоамин, *N*-оксид амина, дифенилфосфинамид (Dpp), диметилтиофосфинамид (Mpt), диалкилфосфорамидаты, дибензилфосфорамидат, дифенилфосфорамидат, бензолсульфонамид, *o*-нитробензолсульфонамид (Nps), 2,4-динитробензолсульфенамид, пентахлорбензолсульфенамид, 2-нитро-4-метоксибензолсульфенамид, трифенилметилсульфенамид, *p*-толуолсульфонамид (Ts), бензолсульфонамид, 2,3,6-триметил-4-метоксибензолсульфенамид (Mtr), 2,4,6-триметоксибензолсульфенамид (Mtb), 2,6-диметил-4-метоксибензолсульфенамид (Pme), 2,3,5,6-тетраметил-4-метоксибензолсульфенамид (Mte), 4-метоксибензолсульфенамид (Mbs), 2,4,6-триметилбензолсульфенамид (Mts), метансульфонамид (Ms), β -триметилсилилэтансульфонамид (SES), бензилсульфонамид, трифторметилсульфонамид и фенацилсульфонамид. Иллюстративные защитные группы подробно описаны в данном документе, однако следует принять во внимание, что данное изобретение не предназначено для того, чтобы ограничиваться этими защитными группами; скорее, множество дополнительных эквивалентных защитных групп может быть легко идентифицировано с применением вышеуказанных критериев и применено в способе по данному изобретению. Кроме того, множество защитных групп описывают Greene and Wuts (*supra*).

Символ “ \sim ” за исключением применения в качестве связи, в случае изображения неизвестной или смешанной стереохимии обозначает точку присоединения химической функциональной группы к остальной части молекулы формулы или химической формулы.

Соединения.

Как описано выше, предлагаемые в некоторых вариантах реализации изобретения соединения представляют собой соединения формулы I



I

или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 , Q^3 , A^1 , A^2 и A^3 является таким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

Как применяют в данном документе, если не указано иное, ссылки на формулу I также включают в себя все подроды формулы I, определенные и описанные в данном документе (например, формулы I', I-a, II-a, II-b, II-c, III, IV-a, IV-b, IV-c, V-a, V-b, VI-a, VI-b, VII-a, VII-b, VII-c и VII-d).

В некоторых вариантах реализации изобретения A^1 и A^2 представляют собой $C-R^6$ и A^3 представляет собой $C-H$. В некоторых вариантах реализации изобретения A^1 представляет собой $C-R^6$, A^2 представляет собой N и A^3 представляет собой $C-H$. В некоторых вариантах реализации изобретения A^1 представляет собой $C-R^6$, A^2 представляет собой $C-R^6$ и A^3 представляет собой N . В некоторых вариантах реали-

зации изобретения A^1 представляет собой N, A^2 представляет собой C-R⁶ и A^3 представляет собой C-H.

В некоторых вариантах реализации изобретения Q^1 , Q^2 и Q^3 представляют собой C-R⁷. В некоторых вариантах реализации изобретения Q^1 представляет собой N, а Q^2 и Q^3 представляют собой C-R⁷. В некоторых вариантах реализации изобретения Q^2 представляет собой N, а Q^1 и Q^3 представляют собой C-R⁷. В некоторых вариантах реализации изобретения Q^3 представляет собой N, а Q^1 и Q^2 представляют собой C-R⁷.

В конкретных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, фенила или 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой фенил, замещенный галогеном.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из тиазолила, пиразолила, изоксазолила или тиофенила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой тиазолил, пиразолил или изоксазолил, замещенный трет-бутилом или -CF₃.

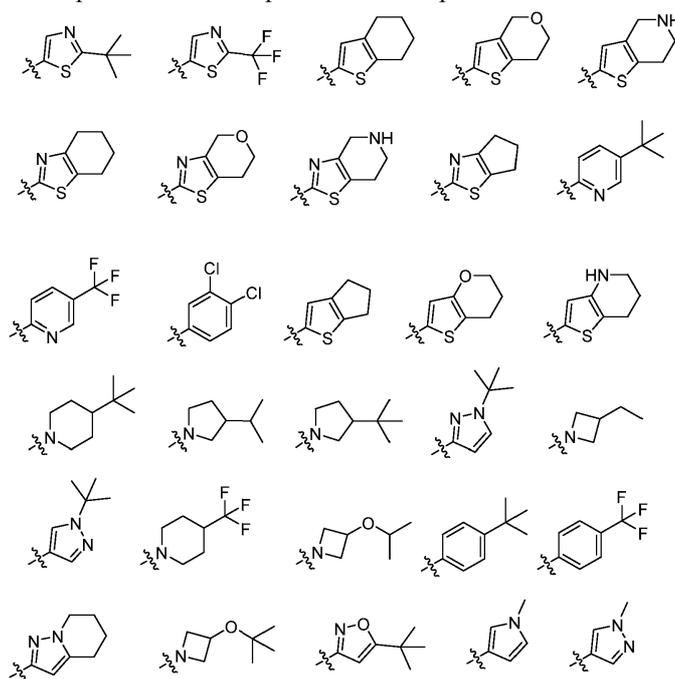
В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный пиридил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой пиридил, замещенный трет-бутилом или -CF₃.

В других вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиперидинила или азетидинила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой пиперидинил, замещенный трет-бутилом или -CF₃. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой азетидинил, замещенный -OC₁₋₆ алкилом.

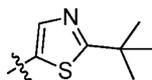
В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 является необязательно замещенной одной или более группами, выбранными из галогена, C₁₋₆ алифатической группы, необязательно замещенной галогеном или -OR.

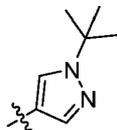
В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 выбран из



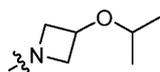
В конкретных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой



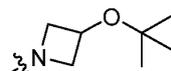
В конкретных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой



В конкретных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой



В конкретных вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой

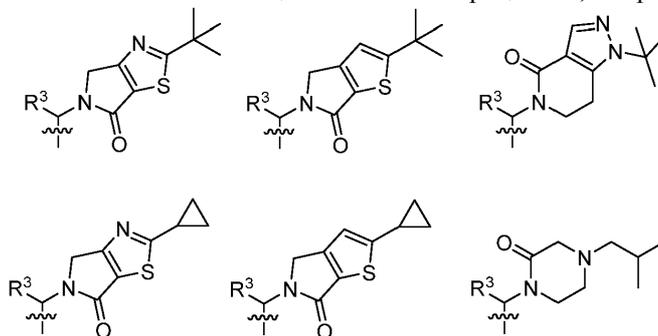


В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $-N(R)_2$. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $-N(R)_2$ и R представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из фенила, 3-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклического кольца, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой $-N(R)_2$ и R представляет собой 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота.

В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что R^1 и R^2 взяты вместе, они образуют 7-10-членный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что R^1 и R^2 взяты вместе, они образуют 7-10-членный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещенный трет-бутилом или циклопропиллом. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 берут вместе, чтобы образовать 7-10-членный бициклический гетероцикл, выбранный из



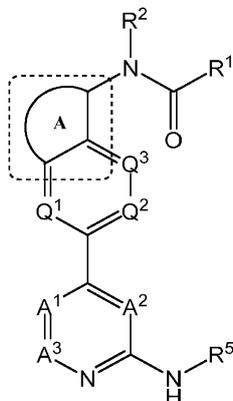
В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой метил.

В конкретных вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой галоген, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую

группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой трифторметил.

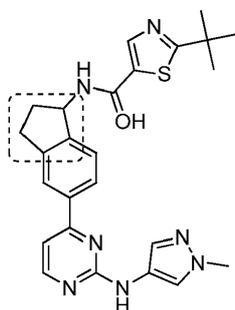
В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой галоген.

В конкретных вариантах реализации изобретения R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют необязательно замещенное слитое кольцо А (отмечено пунктирными линиями в приведенной ниже структуре)



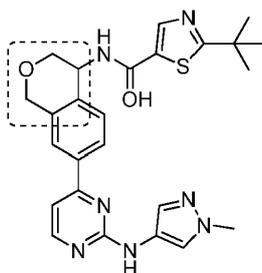
Слитое кольцо А выбрано из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла и 5-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 5-7-членный моноциклический карбоцикл. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 7-членный моноциклический карбоцикл. Следует понимать, что в контексте "слитого кольца А" углеродная цепь, образованная R^3 и R^4 , представляет собой насыщенную углеродную цепь. Например, в соединении примера 90 слитое кольцо А (обозначенное пунктирными линиями на приведенной ниже структуре) представляет собой пятичленное кольцо, в котором R^3 и R^4 образуют звено $-CH_2-CH_2-$



I-90

В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 5-7-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 гетероатом, выбранный из кислорода или азота. Следует понимать, что в контексте "слитого кольца А" цепь, образованная R^3 и R^4 представляет собой насыщенную цепь. Например, в соединении примера 98, слитое кольцо А (обозначенное пунктирными линиями на приведенной ниже структуре) представляет собой шестичленное кольцо, в котором R^3 и R^4 образуют звено $-CH_2-O-CH_2-$



I-98

В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 5-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 кислород. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 6-членный моноциклический гетероцикл, имею-

щий 1 кислород. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 7-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 кислород. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 5-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 азот. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 6-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 азот. В некоторых вариантах реализации изобретения слитое кольцо А представляет собой слитый 7-членный моноциклический гетероцикл, имеющий 1 азот.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 выбран из водорода, $-C(O)R$ или необязательно замещенного 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой $-C(O)R$, где R представляет собой C_{1-6} алифатическую группу. В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой $-C(O)Me$.

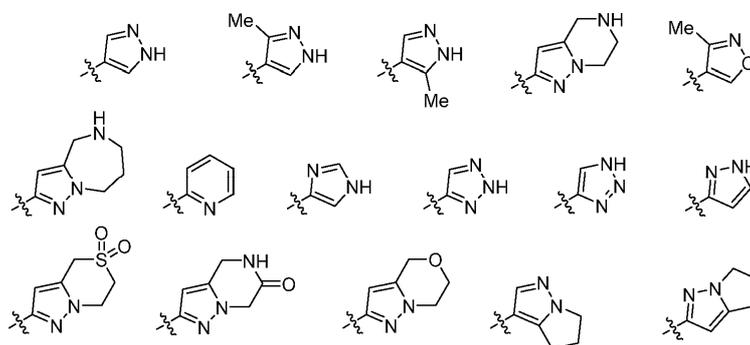
В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы. В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила, тиadiaзолила или пиридила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой пиразолил, необязательно замещенный метилом, этилом, изопропилом, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHONCH_2NH_2$, $-CH_2CHNH_2COOH$, $-CH_2CHNH_2CH_2OH$, $-CH_2$ -морфолинилом, тетрагидропиранилом, азетидинилом, пирролидинилом, циклобутилом, пиперидинилом или циклогексилем, любой из которых может быть замещен C_{1-6} алифатической группой, гидроксилем или карбоксилем.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой пиридил, необязательно замещенный пиперазинилом.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой имидазолил, необязательно замещенный C_{1-6} алифатической группой.

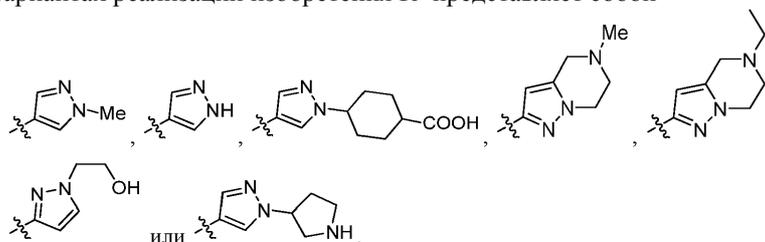
В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой триазолил, необязательно замещенный C_{1-6} алифатической группой.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из



В некоторых вариантах реализации изобретения указанные группы замещены одной или более функциональными группами, выбранными из метила, этила, изопропила, $-C(O)OC_{1-6}$ -алкила; $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OMe$, $-(CH_2)_2NH_2$, $-CH_2CHONCH_2NH_2$, $-CH_2CHNH_2COOH$, $-C(CH_3)_2C(O)NH_2$, $-CH_2CHNH_2CH_2OH$, $-CH_2$ -морфолинила, тетрагидропиранила, азетидинила, пирролидинила, циклобутила, пиперидинила, пиперизинила или циклогексила, любой из которых может быть замещен на C_{1-6} алифатическую группу, галоген, гидроксил или карбоксил.

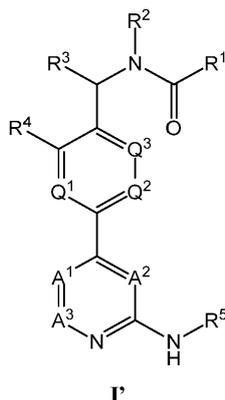
В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой



В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^6 независимо выбран из водорода, галогена или C_{1-6} алифатической группы. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^6 независимо выбран из водорода, фтора или метила. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^7 представляет собой водород. В конкретных вариантах реализации изобретения каждый R^7 независимо выбран из водорода или галогена. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый R^7 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения, при условии, что R^4 представляет

собой галоген, один R^7 представляет собой галоген и другие группы R^7 представляют собой водород.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы I'



I'

или их фармацевтически приемлемую соль, где

один из A^1 и A^2 представляет собой $C-R^6$, а другой из A^1 и A^2 выбран из $C-R^6$ или N;

A^3 выбран из C-H или N и представляет собой C-H, при условии, что A^1 или A^2 представляет собой

N;

Q^1 выбран из $C-R^7$ и N;

Q^2 выбран из $C-R^7$ и N;

Q^3 выбран из $C-R^7$ и N;

где не более чем один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой N;

R^1 выбран из $-N(R)_2$, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членного бициклического арила, где указанный фенил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклил, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклил, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членный бициклический арил являются необязательно замещенными одним или более R^{10} ;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алифатическую группу;

или R^1 и R^2 вместе с их промежуточными атомами образуют кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более R^{20} ;

R^3 выбран из H, галогена, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ и C_{1-6} алифатической группы, где C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена гидроксилом;

каждый R^4 независимо выбран из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатической группы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена одним или более R^{40} ;

или R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют слитое кольцо A, выбранное из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла, слитого 5-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанное слитое кольцо A необязательно замещено одним или более R^{40} ;

R^5 выбран из H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатической группы, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероа-

тома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклила, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членного бициклического арила, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, фенил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоциклин, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоциклин, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероциклин, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членный бициклический арил, необязательно замещены одним или более R^{50} ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из H, галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатической группы;

каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, фенил, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{50} ; или

две группы R на одном и том же азоте берут вместе с их промежуточными атомами для образования кольца, выбранного из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более R^{50} ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, $-OR^{10a}$, C_{1-6} алифатической группы, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклин, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{15} ;

каждый R^{15} независимо выбран из галогена и $-OR^{15a}$;

R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

R^{15a} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоциклила, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклин, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{15} ;

каждый R^{40} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, 4-6-членного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из углерода, азота или серы, $-C(O)H$, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)(R^{40b})$, $-N(R^{40a})C(O)_2(R^{40a})$, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$ и $-C(O)_2R^{40a}$, где указанная C_{1-6} алкильная группа необязательно замещена галогеном или $-OR^{40a}$;

каждый R^{40a} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

или две R^{40a} группы на одном и том же азоте берут вместе с их промежуточными атомами, чтобы образовать кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R^{40b} независимо выбран из C_{2-6} алкенила и 5-6-членного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанный 5-6-членный гетероциклин, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещен одним или более R^{45} ;

R^{45} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алифатической группы, $-OR^{50a}$, $-N(R^{50a})_2$, $-C(O)N(R^{50a})_2$, $-C(O)_2R^{50a}$, оксо, 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцик-

лила, 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 3-10-членного гетероциклического алкила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанный C_{1-6} алкил, 3-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 3-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 3-10-членный гетероциклический алкил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{55} ;

R^{50a} выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{55} независимо выбран из 5-6-членного гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, C_{1-6} алкила, $-OR^{55a}$, $-C(O)N(R^{55a})_2$, галогена, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$, $-S(O)_2R^{55b}$ и $-S(O)_2(NR^{55a})_2$;

R^{55a} выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном; и

R^{55b} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы I', их фармацевтически приемлемую соль, где

один из A^1 и A^2 представляет собой $C-R^6$, а другой из A^1 и A^2 выбран из $C-R^6$ или N;

A^3 выбран из C-H или N и представляет собой C-H, при условии, что A^1 или A^2 представляет собой N;

Q^1 выбран из $C-R^7$ и N;

Q^2 выбран из $C-R^7$ и N;

Q^3 выбран из $C-R^7$ и N;

где не более чем один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой N;

R^1 выбран из $-N(R)_2$, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членного бициклического арила, где указанный фенил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членный бициклический арил являющийся необязательно замещенными одним или более R^{10} ;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алифатическую группу;

или R^1 и R^2 вместе с их промежуточными атомами образуют кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 7-10-членного бициклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более R^{20} ;

R^3 выбран из H, галогена, $-C(O)N(R)_2$, $-C(O)OR$, $-C(O)R$ и C_{1-6} алифатической группы, где C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена гидроксильной группой;

каждый R^4 независимо выбран из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатической группы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа необязательно замещена одним или более R^{40} ;

или R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют слитое кольцо A, выбранное из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла, слитого 5-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанное слитое кольцо A необязательно замещено одним или более R^{40} ;

R^5 выбран из H, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатического, фенила, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоцикла, 7-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членного би-

циклического гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членный бициклический арил, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, фенил, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический карбоцикл, 7-10-членный насыщенный или частично ненасыщенный бициклический гетероцикл, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, 7-10-членный бициклический гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 8-10-членный бициклический арил необязательно замещены одним или более R^{50} ;

каждый из R^6 и R^7 независимо выбран из H, галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-OR$, $-SR$, $-N(R)_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)N(R)_2$, $-SO_2N(R)_2$, $-OC(O)R$, $-N(R)C(O)R$, $-N(R)C(O)OR$, $-N(R)SO_2R$, $-OC(O)N(R)_2$ или C_{1-6} алифатической группой;

каждый R независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую группу, фенил, 3-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, 3-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{50} ; или

две группы R на одном и том же азоте берут вместе с их промежуточными атомами для образования кольца, выбранного из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанное кольцо необязательно замещено одним или более R^{50} ;

каждый R^{10} независимо выбран из галогена, $-OR^{10a}$, C_{1-6} алифатической группы, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{15} ;

каждый R^{15} независимо выбран из галогена и $-OR^{15a}$;

R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{15a} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{20} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алифатической группы, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного карбоцикла, 3-5-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанная C_{1-6} алифатическая группа, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоцикл, 3-5-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{15} ;

каждый R^{40} независимо выбран из галогена, 4-6-членного моноциклического гетероцикла, $-N(R^{40a})_2$, $-N(R^{40a})C(O)(R^{40b})$, $-N(R^{40a})C(O)_2(R^{40a})$, $-OR^{40a}$, $-SR^{40a}$ и $-C(O)_2R^{40a}$;

каждый R^{40a} независимо выбран из H и C_{1-6} алкила;

или две R^{40a} группы на одном и том же азоте берут вместе с их промежуточными атомами, чтобы образовать кольцо, выбранное из 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы;

каждый R^{40b} независимо выбран из C_{2-6} алкенила и 5-6-членного гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанный 5-6-членный гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещен одним или более R^{45} ;

R^{45} представляет собой C_{1-6} алкил;

каждый R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, $-OR^{50a}$, $-N(R^{50a})_2$, $-C(O)N(R^{50a})_2$, $-C(O)_2R^{50a}$, 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоцикла, 3-6-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, и 3-10-членного гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, где указанный C_{1-6} алкил, 3-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический карбоцикл, 3-6-членный насыщенный или частично ненасыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода,

азота или серы, и 3-10-членный гетероциклилалкил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, необязательно замещены одним или более R^{55} ;

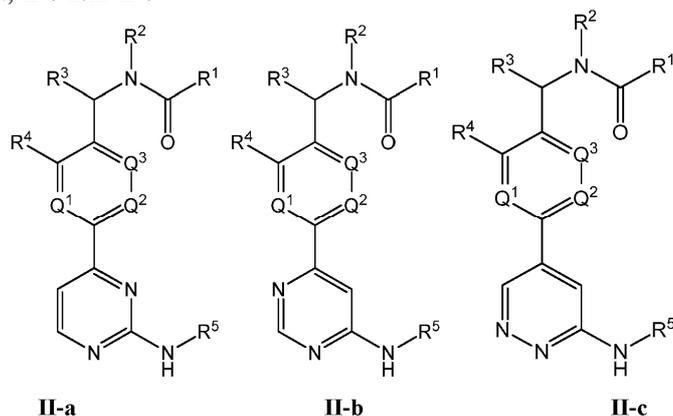
R^{50a} выбран из H и C_{1-6} алкила;

каждый R^{55} независимо выбран из 5-6-членного гетероциклила, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода или серы, C_{1-6} алкила, $-OR^{55a}$, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$, $-S(O)_2R^{55b}$ и $-S(O)_2(NR^{55a})_2$;

R^{55a} выбран из H и C_{1-6} алкила; и

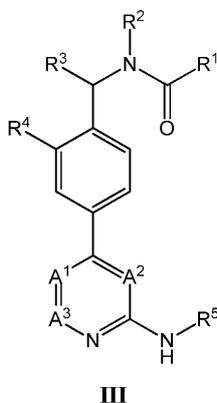
R^{55b} представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы II-a, II-b или II-c



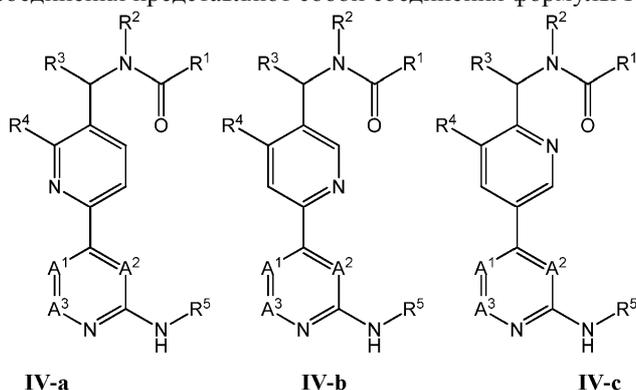
или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q^1 , Q^2 и Q^3 является таким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой C-R⁷ и R⁷ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы III



или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 и A^3 является таким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

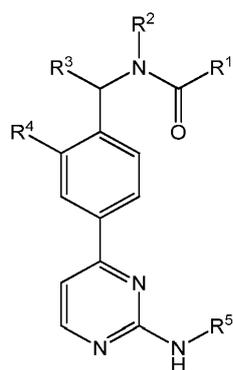
В конкретных вариантах реализации изобретения один из Q^1 , Q^2 и Q^3 представляет собой N, другие два представляют собой C-R⁷, а R⁷ представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы IV-a, IV-b или IV-c



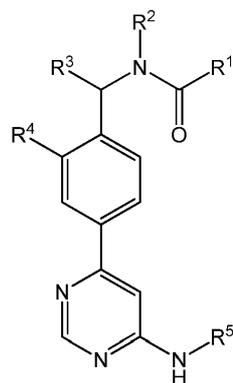
или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , A^2 и A^3 является та-

ким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы V-a или V-b



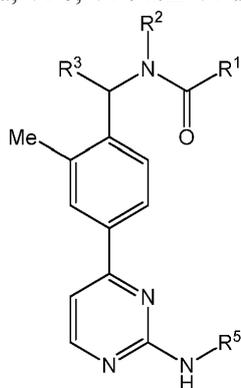
V-a



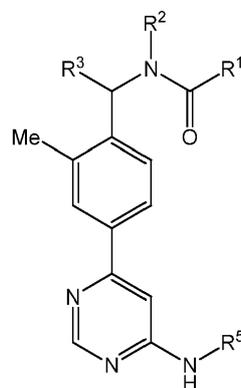
V-b

или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 является таким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

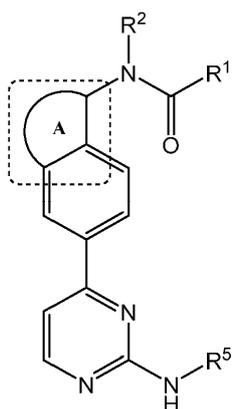
В конкретных вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы VI-a, VI-b, VI-c или VI-d



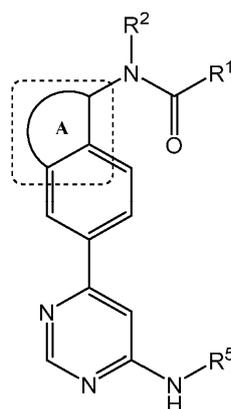
VI-a



VI-b



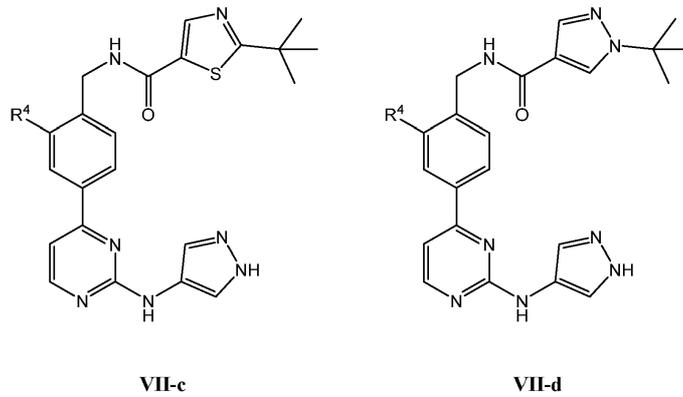
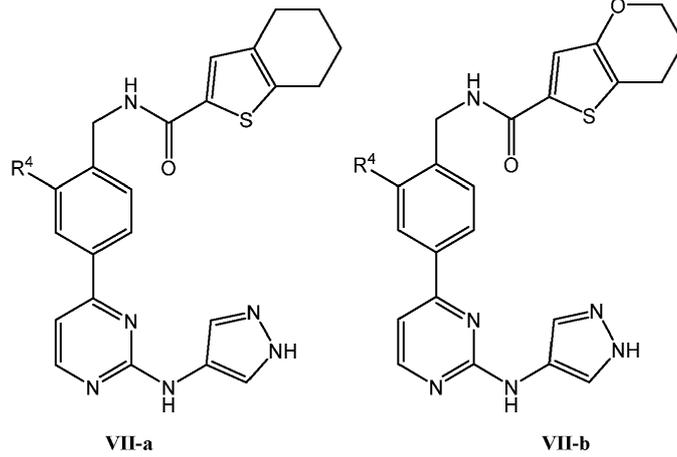
VI-c



VI-d

или их фармацевтически приемлемую соль, где каждый из слитого кольца A, R^1 , R^2 , R^3 и R^5 является таким, как определено и описано в классах и подклассах в данном документе, и отдельно, и в комбинации.

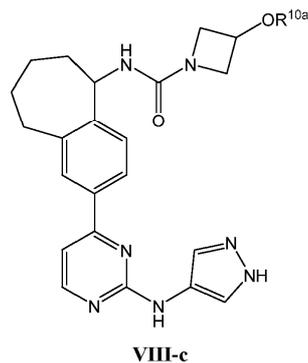
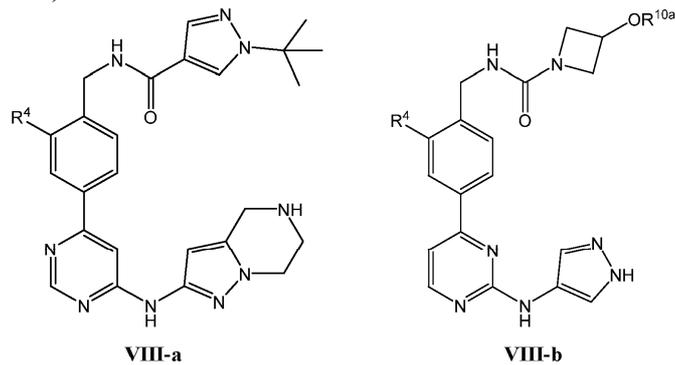
В конкретных вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы VII-a, VII-b, VII-c или VII-d



или их фармацевтически приемлемую соль, где R^4 представляет собой метил или CF_3 ; и функцио-

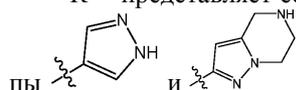
нальная группа  необязательно замещена одной или более группами, выбранными из C_{1-6} алифатической группы, пирролидинила, пиперидинила или циклогексила, каждый из которых может быть замещен гидроксилом, C_{1-6} алифатической группой или карбоксилем.

В конкретных вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы VIII-a, VIII-b или VIII-c



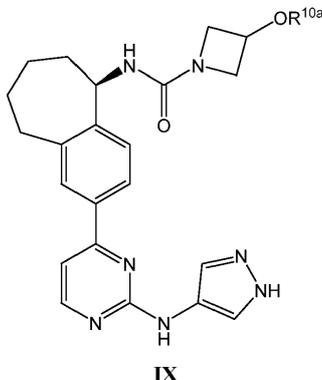
или их фармацевтически приемлемую соль, где

R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил, R^4 представляет собой метил или CF_3 , и функциональные груп-



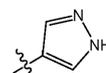
необязательно замещены одной или более C_{1-6} алифатическими группами.

В конкретных вариантах реализации изобретения предлагаемые соединения представляют собой соединения формулы IX



или их фармацевтически приемлемую соль, где

R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил и функциональная группа



необязательно замещена од-

ной или более C_{1-6} алифатическими группами.

В некоторых вариантах реализации изобретения предлагаемое соединение представляет собой соединение, выбранное из следующих или их фармацевтически приемлемой соли: 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-1), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-2), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (I-3), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-4), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-5), 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиколинамид (I-6), 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамид (I-7), 3,4-дихлор-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамид (I-8), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоксамид (I-9), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-карбоксамид (I-10), транс-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид (I-11), 2-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-пиразол-6(5H)-он (I-12), 2-циклопропил-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-он (I-13), 4-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-14), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-5H-тиено[3,2-b]пиран-2-карбоксамид (I-15), 1-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамид (I-16), цис-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид (I-17), 5-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-4-карбоксамид (I-18), N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксамид (I-19), 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксамид (I-20), 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (I-21), 1-(бицикло[2,2,2]октан-1-ил)-3-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)мочевина (I-22), 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксамид (I-23), 2-изопропил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)морфолин-4-карбоксамид (I-24), 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-25), 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-26), (R)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-27), (S)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-кар-

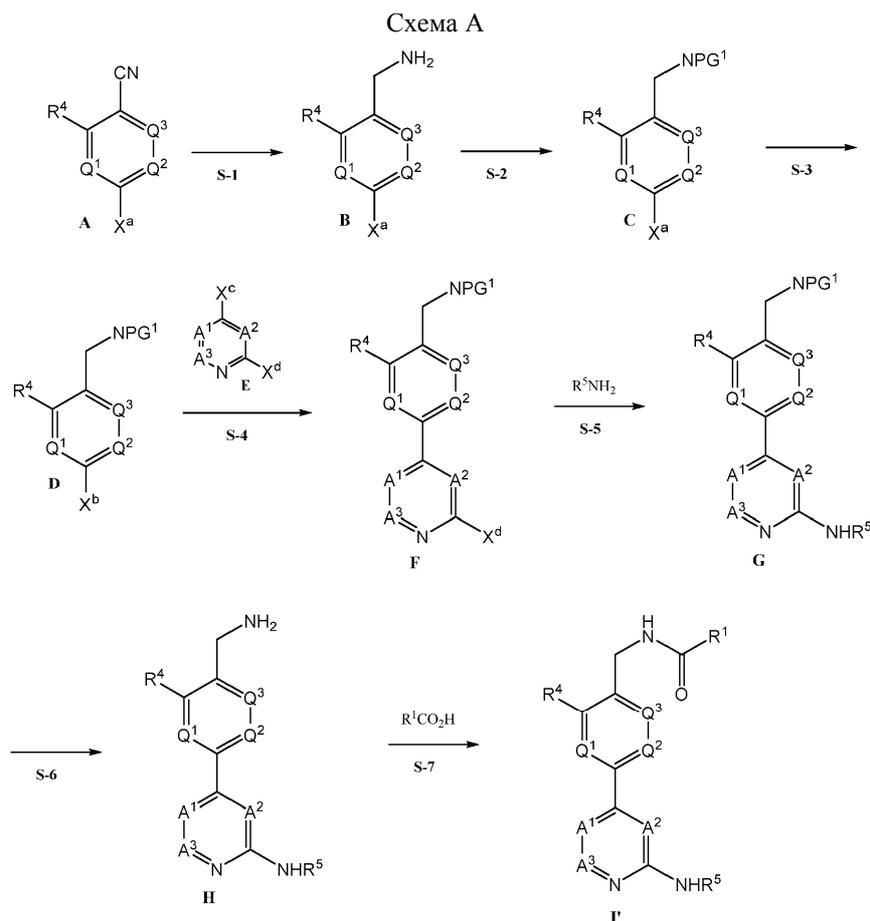
метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамид (I-78), (7R,9aR)-N-(4-(2-амино-пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-7-карбоксамид (I-79), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1-метил-1Н-пиазол-4-карбоксамид (I-80), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид (I-81), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (I-82), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-83), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-84), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксамид (I-85), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-изопропилтиазол-5-карбоксамид (I-86), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(1-метоксиэтил)тиазол-5-карбоксамид (I-87), N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-88), 2-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-89), 2-(трет-бутил)-N-(5-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-90), 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-91), 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-92), N-(6-(6-((1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-93), N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-94), N-(6-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-95), 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-96), 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-97), 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)изохроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-98), 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-99), 2-(трет-бутил)-N-(3-метил-5-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метилтиазол-5-карбоксамид (I-100), N-(3-метил-5-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-101), 2-(трет-бутил)-N-((6-метил-2'-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (I-102), 2-(трет-бутил)-N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (I-103), N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-104), N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-105), 2-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамид (I-106), N-(1-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-107), 2-(трет-бутил)-N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамид (I-108), N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-109), N-(4-(2-амино-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-110), 2-(трет-бутил)-N-(4-(5-фтор-2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-111), 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-112), N-(5-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[б]тиофен-2-карбоксамид (I-113), 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-(4-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиридазин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-114), N-(4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-115), 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-116), N-(2-фтор-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-117), 2-(трет-бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-118), N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-119), N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиазан-2-карбоксамид (I-120), 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (I-121), (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-122), (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-123), (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-124), (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-125), (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-ил)метил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-126), (R)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)

карбоксамид (I-299), 3-метокси-N-[[2-метил-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид кислота (I-300), N-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-301), 3-трет-бутоксид-N-[[2-метил-4-[2-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-302), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-303), 3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-304), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-305), 3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-306), 3-(2-фторэтокси)-N-[[2-метил-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-307), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[(1-циклопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-308), 1-трет-бутил-5-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-6,7-дигидропиразоло[4,3-с]пиридин-4-он (I-309), 1-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]-4-изобутилпиперазин-2-он (I-310), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-311), N-[[4-[2-[[1-(1,1-диметил-2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид (I-312), 3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-313), 3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-314), 2-трет-бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-иламино]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил]метил]тиазол-5-карбоксамид (I-315), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(3S)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-316), 3-изопропил-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-317), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(3R)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-318), 3-трет-бутоксид-N-[[2-(2-метоксиэтил)-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино] пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-319), 3-трет-бутил-N-[[2-(2-метоксиэтил)-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-320), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-[(1,5-диметилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-321), 3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-иламино]пиримидин-4-ил)-2-метилфенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-322), 3-трет-бутоксид-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-иламино]пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-323), 3-трет-бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-иламино]пиримидин-4-ил)-2-(2-гидроксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-324), (3S)-3-трет-бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-иламино]пиримидин-4-ил)-2-(2-метоксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид (I-325), 3-изопропокси-N-[[6-[2-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-326), 3-трет-бутил-N-[[6-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-327), 3-трет-бутил-N-[2-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-328), N-[2-формил-8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-5-ил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-329), 3-трет-бутил-N-[2-[2-[(1-тетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-330), 3-этокси-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-331), 3-трет-бутоксид-N-[2-[6-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино]пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-332), 3-изопропокси-N-[2-[2-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-333), 3-трет-бутоксид-N-[2-[2-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-334), 3-изопропокси-N-[8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-335), N-[2-[2-[[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-336), 3-трет-бутоксид-N-[2-[2-[[1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-337), 3-изопропокси-N-[2-[2-[[1-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-338), 3-метокси-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-339), 3-изопропил-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-340), N-[2-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-

бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамид (I-341), 3-изопропил-N-[2-[2-[(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-342), 3-трет-бутокси-N-[2-[2-[[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-343), 3-изопропил-N-[2-[2-[[1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-344), 3-изопропил-N-[2-[2-[[1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид (I-345), N-[2-(2-гидроксиэтил)-8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-5-ил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-346), 3-трет-бутокси-N-[2-[2-[(1,5-диметилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-347), N-[2-[2-[[1-(3-фтор-1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-348), 4-изобутил-1-[[2-метил-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиперазин-2-он кислота (I-349), 4-(2,2-диметилпропил)-1-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пиперазин-2-оновая кислота (I-350), 3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид (I-351), 3-изопропокси-N-[7-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-352), N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-353), 5-трет-бутил-N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид (I-354), 5-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид (I-355), 1-трет-бутил-N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид (I-356), 2-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид (I-357), 2-трет-бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид (I-358), 3-трет-бутокси-N-[6-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид (I-359) и N-[[4-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метилфенил]метил]-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид кислота (I-360).

Общие способы обеспечения данных соединений.

Соединения по изобретению синтезируют с помощью соответствующей комбинации, как правило, хорошо известных способов синтеза. Способы, применяемые в синтезе соединений по изобретению, являются очевидными и доступными специалистам в соответствующей области техники. Приведенное ниже обсуждение предлагается для того, чтобы проиллюстрировать некоторые из разнообразных способов, доступных для применения при формировании соединений по изобретению. Тем не менее, обсуждение не предназначено для определения объема реакций или последовательностей реакций, которые могут быть применены при получении соединений по данному изобретению. В конкретных вариантах реализации изобретения данные соединения, как правило, получают в соответствии со схемой А, представленной ниже.



В отдельном аспекте данное изобретение предлагает способы получения соединений формулы I в соответствии с этапами, изображенными на схеме А выше, где каждая переменная, как определено и описано в данном документе, и каждый PG¹ представляет собой подходящую защитную группу. В случае соединений, имеющих группу X^a или X^b, X^a и X^b, определяют функциональную группу, подходящую для биарильной конденсации с арильной группой формулы E или группой, способной превращаться в такую функциональную группу. В некоторых вариантах реализации изобретения X^a и X^b являются такими же. В некоторых вариантах реализации изобретения X^a представляет собой группу, которая превращается в X^b для того, чтобы облегчить конденсацию с соединением формулы E. В некоторых вариантах реализации изобретения X^a представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации изобретения X^b представляет собой галоген, бороновую кислоту или бороновый сложный эфир. В некоторых вариантах реализации изобретения X^c представляет собой галоген, бороновую кислоту или бороновый сложный эфир. Следует принять во внимание, что вступающие в реакцию партнеры в биарильной конденсации будут комплементарными, и, следовательно, наименование X^b будет зависеть от выбора X^c в формуле E. Например, в некоторых вариантах реализации изобретения X^b представляет собой бороновую кислоту или бороновый сложный эфир, а X^c представляет собой галоген. В других вариантах реализации изобретения X^c представляет собой бороновую кислоту или бороновый сложный эфир, а X^b представляет собой галоген.

На этапе S-1 нитрил А восстанавливают при подходящих условиях для образования амина В. Подходящие условия восстановления нитрила хорошо известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения условия включают боран.

На этапе S-2 амин В защищен с применением подходящей аминозащитной группы. Подходящие защитные группы хорошо известны в данной области и включают те, которые описаны подробно в *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полный объем которого включен в данный документ посредством ссылки. Подходящие монозащищенные амины включают те, которые определены в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения PG¹ представляет собой защитную группу Boc.

На этапе S-3 защищенный амин С необязательно превращают в защищенный амин D, в зависимости от выбора химии биарильной пары, как описано выше. В некоторых вариантах реализации изобретения X^a представляет собой галоген и его превращают в бороновый сложный эфир на этапе S-3 для того, чтобы соединить с соединением формулы E. Подходящие условия для получения арилбороновых сложных эфиров и кислот известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения этап S-3 включает бис(пинаколято)диборон и каталитический палладий. В некоторых вариантах реализа-

ции изобретения, например, при условии, что формула E содержит бороновый сложный эфир, X^a представляет собой галоген, а этап S-3 пропускают.

На этапе S-4 защищенный амин D соединяют с соединением формулы E для получения биарила формулы F. В некоторых вариантах реализации изобретения этап S-4 включает конденсацию Suzuki, а X^b и X^c выбирают соответствующим образом. В некоторых вариантах реализации изобретения X^d является таким же, как и X^c. Следует принять во внимание, что X^d будет выбран в качестве функциональной группы, способной претерпевать аминирование на этапе S-5. В некоторых вариантах реализации изобретения X^d представляет собой галоген. Способы осуществления конденсаций Suzuki хорошо известны в данном уровне техники и включают те, которые описаны у March (supra). При подходящих для реакции Suzuki условиях применяют палладиевый катализатор. В некоторых вариантах реализации изобретения палладиевый катализатор представляет собой PdCl₂dppf. На этапе S-4, как правило, применяют основание. В некоторых вариантах реализации изобретения основание представляет собой K₂CO₃.

На этапе S-5 формула F претерпевает аминирование с образованием соединения формулы G. Подходящие условия аминирования известны в данном уровне техники и включают те, которые описаны у March (supra). В конкретных вариантах реализации изобретения этап S-5 включает палладиевый катализатор. В некоторых вариантах реализации изобретения палладиевый катализатор представляет собой Pd₂(dba)₃. В некоторых вариантах реализации изобретения этап S-5 включает основание. В некоторых вариантах реализации изобретения основание представляет собой t-BuONa.

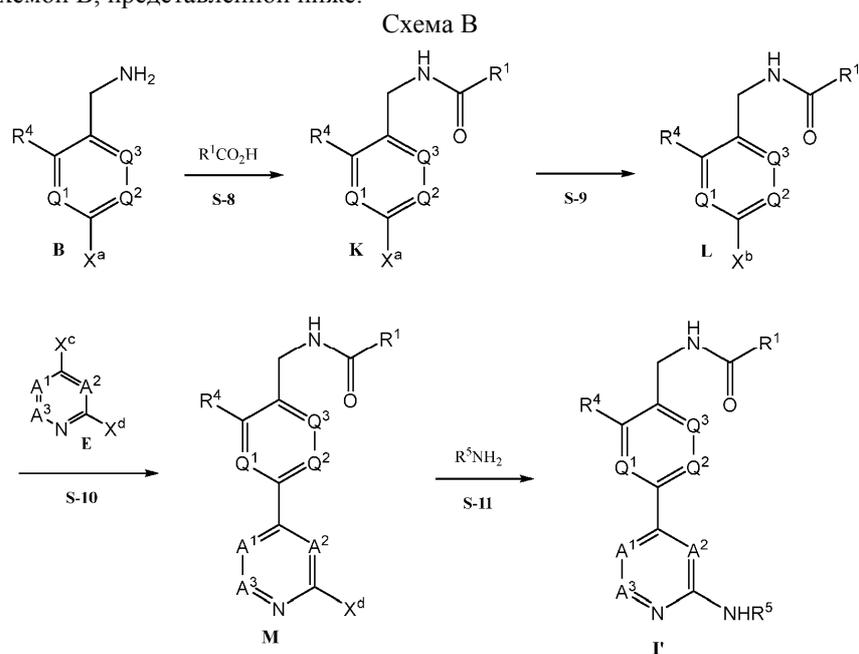
На этапе S-6 с аминогруппы формулы G снимают защиту, чтобы обеспечить амин H. Подходящие для удаления аминозащитной группы условия известны в данном уровне техники и включают те, которые описаны у Greene (supra).

На этапе S-7 амин H соединяют с карбоновой кислотой, чтобы обеспечить соединение формулы I'. Подходящие для конденсации пептидов условия известны в данном уровне техники. В некоторых вариантах реализации изобретения этап S-7 включает конденсирующий реагент для образования пептидной связи, выбранный из реагента, активирующего карбодииимид или триазол, в присутствии основания, такого как DIEA, или других оснований, известных специалисту в данной области техники.

В конкретных вариантах реализации изобретения каждый из вышеуказанных этапов синтеза может быть выполнен последовательно с выделением каждого интермедиата, получаемого на каждом этапе. В качестве альтернативы каждый из этапов S-1, S-2, S-3, S-4, S-5, S-6 и S-7, как изображено на схеме A выше, может быть выполнен таким образом, что выделение одного или более из промежуточных продуктов B, C, D, F, G или H не осуществляют.

В конкретных вариантах реализации изобретения все этапы вышеупомянутого синтеза могут быть выполнены для получения желаемого конечного продукта. В других вариантах реализации изобретения для получения промежуточного или желаемого конечного продукта могут быть выполнены два, три, четыре, пять или более последовательных этапов.

В конкретных вариантах реализации изобретения данные соединения, как правило, получают в соответствии со схемой B, представленной ниже.



В отдельном аспекте данное изобретение предлагает способы получения соединений формулы , в соответствии с этапами, изображенными на схеме B выше, где каждая переменная является такой, как определено и описано в данном документе.

На этапе S-8 амин В соединяют с карбоновой кислотой, чтобы обеспечить соединение формулы К. Подходящие для конденсации пептидов условия известны в данной области техники. В некоторых вариантах реализации изобретения этап S-8 включает конденсирующий реагент для образования пептидной связи, выбранный из реагента, активирующего карбодимид или триазол, в присутствии основания, такого как DIPEA, или других оснований, известных специалисту в данной области техники.

На этапе S-9 формулу К необязательно превращают в формулу L, в зависимости от того, какой выбор химии биарильной пары будет выполнен на этапе S-10, как описано выше на схеме А и этапе S-3.

На этапе S-10 формулу L соединяют с амином Е для обеспечения формулы М способом, подобным таковому на этапе S-4, описанным выше на схеме А.

На этапе S-11 формула М претерпевает аминирование с образованием соединения формулы Г. Подходящие химические превращения при аминировании известны в данном уровне техники и включают те, которые описаны на этапе S-5, выше.

В конкретных вариантах реализации изобретения каждый из вышеуказанных этапов синтеза может быть выполнен последовательно с выделением каждого интермедиата, получаемого на каждом этапе. В качестве альтернативы каждый из этапов S-8, S-9, S-10 и S-11, как изображено на схеме В выше, может быть выполнен таким образом, что выделение одного или более интермедиатов К, L или М не осуществляют.

В конкретных вариантах реализации изобретения для получения желаемого конечного продукта могут быть выполнены все этапы вышеупомянутого синтеза. В других вариантах реализации изобретения для получения интермедиата или желаемого конечного продукта могут быть выполнены два, три или четыре последовательных этапа.

Соединения формулы I также могут быть получены в соответствии со схемами 1-11 в последующих примерах.

Способы применения.

В конкретных вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению предназначены для применения в медицине. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению являются применимыми в качестве ингибиторов киназы. В конкретных вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению являются селективными ингибиторами Vtk. В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает способы снижения ферментативной активности Vtk. Такие способы включают приведение в контакт Vtk с эффективным количеством ингибитора Vtk. Таким образом, данное изобретение дополнительно предлагает способы ингибирования ферментативной активности Vtk с помощью приведения в контакт Vtk с ингибитором Vtk по данному изобретению.

В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает способы снижения ферментативной активности Vtk. В некоторых вариантах реализации изобретения такие способы включают приведение в контакт Vtk с эффективным количеством ингибитора Vtk. Таким образом, данное изобретение дополнительно предлагает способы ингибирования ферментативной активности Vtk с помощью приведения в контакт Vtk с ингибитором Vtk по данному изобретению.

Ферментативная активность Vtk, как применяют в данном документе, относится к киназной ферментативной активности Vtk. Например, при условии, что ферментативная активность Vtk снижена, сниженным является связывание PIP3 и/или фосфорилирование PLC γ . В некоторых вариантах реализации изобретения полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC₅₀) ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет менее 1 мкМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет менее 500 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет менее 100 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет менее 10 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет менее 1 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет от 0,1 нМ до 10 мкМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет от 0,1 нМ до 1 мкМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет от 0,1 до 100 нМ. В некоторых вариантах реализации изобретения IC₅₀ ингибитора Vtk по отношению к Vtk составляет от 0,1 до 10 нМ.

В некоторых вариантах реализации изобретения ингибиторы Vtk могут быть применены для лечения заболеваний и расстройств, которые могут быть облегчены путем ингибирования (например, снижения) ферментативной активности Vtk. Под "заболеванием" подразумевают заболевания или симптомы заболевания. Таким образом, данное изобретение предлагает способы лечения у субъекта, нуждающегося в этом, аутоиммунных расстройств, воспалительных заболеваний и раковых заболеваний. Такие способы включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора Vtk.

Термин "аутоиммунные расстройства" включает заболевания или расстройства, связанные с неадекватным иммунным ответом на нативные антигены, например, острый рассеянный энцефаломиелит (ADEM), болезнь Аддисона, очаговую алопецию, синдром антифосфолипидных антител (APS), аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, буллезный пемфигоид (BP), глютенную бо-

лезнь, дерматомиозит, сахарный диабет типа 1, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), болезнь Хашимото, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, системную красную волчанку, смешанное заболевание соединительной ткани, рассеянный склероз, миастению, пузырчатку обыкновенную, пернициозную анемию, полимиозит, первичный билиарный цирроз печени, синдром Шегрена, височный артериит и гранулематоз Вегенера. Термин "воспалительные расстройства" включает заболевания или расстройства, связанные с острым или хроническим воспалением, такими как аллергия, астма, простатит, гломерулонефрит, воспалительное заболевание органов таза (PID), воспалительное заболевание кишечника (IBD, например, болезнь Крона, язвенный колит), реперфузионное повреждение, ревматоидный артрит, отторжение трансплантата и васкулит. В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает способ лечения ревматоидного артрита или волчанки.

Термин "рак" включает заболевания или расстройства, в том числе аномальный рост клеток и/или пролиферацию, например глиому, рак щитовидной железы, рак молочной железы, рак легких (например, мелкоклеточный рак легких, немелкоклеточный рак легких), рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли, рак поджелудочной железы, карциному желчных протоков, карциному яичника, карциному эндометрия, карциному предстательной железы, почечно-клеточную карциному, лимфому (например, анапластическую крупноклеточную лимфому), лейкемию (например, острую миелоидную лейкемию, Т-клеточную лейкемию, хроническую лимфоцитарную лейкемию), множественную миелому, злокачественную мезотелиому, злокачественную меланому и рак толстой кишки (например, колоректальный рак с высокой микросателлитной нестабильностью). В некоторых вариантах реализации изобретения данное изобретение предлагает способ лечения лейкемии или лимфомы.

Термин "субъект", как применяют в данном документе, относится к млекопитающему, которому вводят фармацевтическую композицию. Иллюстративные субъекты включают людей, а также ветеринарных и лабораторных животных, таких как лошади, свиньи, крупный рогатый скот, собаки, кошки, кролики, крысы, мыши и морские млекопитающие.

Анализ

Для разработки применимых ингибиторов семейства киназ Тес, потенциально пригодные ингибиторы, способные уменьшать ферментативную активность киназ семейства Тес, могут быть идентифицированы *in vitro*. Активность соединений ингибиторов может быть проанализирована с применением способов, известных в данной области техники, и/или тех способов, которые представлены в данном документе.

Соединения, снижающие ферментную активность членов семейства киназ Тес, могут быть идентифицированы и протестированы с применением биологически активного члена семейства киназ Тес, либо рекомбинантного, либо встречающегося в природе. Киназы Тес могут быть обнаружены в нативных клетках, выделенных *in vitro*, совместно экспрессированных или экспрессированных в клетке. Измерение уменьшения ферментативной активности члена семейства киназ Тес в присутствии ингибитора по сравнению с активностью при отсутствии ингибитора может быть осуществлено с применением различных способов, известных в данной области техники, таких как анализы POLYGAT-LS, описанные ниже в примерах. В данной области техники известны другие способы анализа активности Vtk и других киназ Тес. Выбор соответствующих способов анализа полностью находится в пределах возможностей специалистов в данной области техники.

После того как соединения, которые способны уменьшать ферментативную активность членов семейства киназ Тес, идентифицированы, соединения могут быть дополнительно протестированы на предмет их способности селективно ингибировать члена семейства киназ Тес по сравнению с другими ферментами. Ингибирование с помощью соединения по изобретению измеряют с применением стандартных *in vitro* или *in vivo* анализов, таких, которые хорошо известны в данной области техники, или, в противном случае, таких, которые описаны в данном документе.

Соединения могут быть дополнительно протестированы на клеточных моделях или моделях животных на предмет их способности вызывать обнаруживаемые изменения в фенотипе, связанные с активностью члена семейства киназ Тес. В дополнение к клеточным культурам животные модели могут быть применены для тестирования ингибиторов члена семейства киназ Тес на их способность лечить аутоиммунные расстройства, воспалительные расстройства или рак в животной модели.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте данное изобретение предлагает фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I или соединение формулы I в комбинации с фармацевтически приемлемым наполнителем (например, носителем).

Фармацевтические композиции содержат оптические изомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли ингибиторов, описанных в данном документе. Соединение формулы I, содержащееся в фармацевтической композиции, может быть ковалентно присоединено к функциональной группе носителя, как описано выше. В альтернативном варианте соединения формулы I, содержащееся в фармацевтической композиции, не присоединено ковалентно к функциональной группе носителя.

"Фармацевтически приемлемый носитель", как применяют в данном документе, относится к фармацевтическим наполнителям, например, фармацевтически, физиологически приемлемым органическим

или неорганическим веществам носителя, подходящим для энтерального или парентерального применения, которые не вступают в реакцию с активным средством с вредными последствиями. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают воду, растворы солей (например, раствор Рингера), спирты, масла, желатины и углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксипропилцеллюлозу и поливинилпирролидин. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными средствами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферы, окрашивающие средства и/или ароматические вещества и тому подобное, которые не вступают в реакцию с соединениями по изобретению с вредными последствиями.

Соединения по изобретению могут быть введены отдельно или могут быть введены субъекту совместно. Совместное введение означает включение одновременного или последовательного введения соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Препараты также могут быть объединены, при необходимости, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации).

Составы.

Соединения по данному изобретению могут быть получены и введены в самых разнообразных пероральных, парентеральных и местных лекарственных формах. Таким образом, соединения по данному изобретению могут быть введены путем инъекции (например, внутривенно, внутримышечно, внутрисуставно, подкожно, интратанально или интраабдоминально). Также соединения, описанные в данном документе, могут быть введены путем ингаляции, например, интраназально. Дополнительно соединения по данному изобретению могут быть введены трансдермально. Также предполагают, что для введения соединений по изобретению могут быть применены несколько путей введения (например, внутримышечный, оральный, трансдермальный). Соответственно, данное изобретение также предлагает фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и одно или более соединений по изобретению.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по данному изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть либо твердыми, либо жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которое может также действовать в качестве разбавителей, ароматизаторов, связующих веществ, консервантов, дезинтегрирующих таблеток средств или инкапсулирующего материала.

В порошках носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество в смеси с тонко измельченным активным компонентом. В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимыми связующими свойствами, в соответствующих пропорциях и спрессован в форму желаемого размера.

Порошки и таблетки, предпочтительно, содержат от 5 до 70% активного соединения. Подходящие носители представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, легкоплавкий воск, масло какао и т.п. Термин "получение" предназначен для включения в композицию активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивая капсулу, в которой активный компонент, с или без других носителей, окружен носителем, который, таким образом, находится в ассоциации с ним. Аналогичным образом, включены облатки и таблетки для рассасывания. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и таблетки для рассасывания могут быть применены в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Для получения суппозиторий легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала расплавляют и гомогенно диспергируют в нем активный компонент путем перемешивания. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы подходящего размера, дают им остыть и, вследствие этого, затвердеть.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы в воде или в воде/пропиленгликоле. В случае парентерального введения жидкие препараты могут быть составлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

При условии, что парентеральное применение является необходимым или желательным, в частности, подходящие добавки для соединений по изобретению представляют собой инъекционные стерильные растворы, предпочтительно, масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, в том числе суппозитории. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, солевой раствор, чистую воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, полиоксиэтиленовые блок-сополимеры и т.п. Ампулы представляют собой удобные единичные дозы. Соединения по изобретению также могут быть включены в липосомы или введены посредством трансдермальных насосов или пластырей. Фармацевтические добавки, подходящие для применения в данном изобретении, включают те, которые описаны, например, в *Pharmaceutical Sciences* (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) и WO 96/05309, содержание обоих из которых включены в данное описание посредством ссылки.

Водные растворы, подходящие для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного компонента в воде и добавления, при необходимости, подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии, пригодные для перорального применения, могут быть получены с помощью диспергирования тонко измельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические каучуки, смолы, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и другие хорошо известные суспендирующие средства.

Также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения, незадолго до применения, в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, в дополнение к активному компоненту, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизующие средства и т.п.

Фармацевтический препарат находится, предпочтительно, в единичной дозированной форме. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или таблетку для рассасывания сама по себе, либо она может представлять собой соответствующее количество любого из них в упакованной форме.

Количество активного компонента в препарате стандартной дозы может быть изменено или регулироваться от 0,1 до 10000 мг, более предпочтительно от 1,0 до 1000 мг, наиболее предпочтительно от 10 до 500 мг, в соответствии с конкретным применением и эффективностью активного компонента. Композиция может, при необходимости, содержать также другие совместимые терапевтические средства.

Некоторые соединения могут иметь ограниченную растворимость в воде и, следовательно, могут требовать в композиции поверхностно-активное вещество или другой соответствующий соразтворитель. Такие соразтворители включают Polysorbate 20, 60 и 80; Pluronic F-68, F-84 и P-103; циклодекстрин и касторовое масло полиэтиленгликоля 35. Подобные соразтворители, как правило, применяют в количестве от около 0,01 до около 2 мас. %.

Вязкость выше, чем у простых водных растворах, может быть желательной для того, чтобы уменьшить вариабельность дозирования составов, с целью уменьшить физическое разделение компонентов суспензии или эмульсии состава, и/или, в противном случае, чтобы улучшить состав. Такие формирующие вязкость средства включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксизетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат и их соли, гиалуроновую кислоту и ее соли, а также комбинации указанных выше. Подобные средства, как правило, применяют в количестве от около 0,01 до около 2 мас. %.

Композиции по данному изобретению могут дополнительно включать компоненты для обеспечения замедленного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокую молекулярную массу, анионные мукоимитетические полимеры, желеобразующие полисахариды и субстраты тонкоизмельченных носителей лекарственного средства. Эти компоненты более подробно рассмотрены в патентах США №№ 4911920; 5403841; 5212162; и 4861760. Полное содержание этих патентов включено в данное описание посредством ссылки.

Эффективные дозировки.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в данном изобретении, включают композиции, в которых активный ингредиент содержится в терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения поставленной цели. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть, *inter alia*, от состояния, подлежащего лечению. Например, при введении в способах лечения рака такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения желаемого результата (например, уменьшения числа раковых клеток у субъекта).

Дозировка и частота (одной или более доз) вводимого соединения может варьироваться в зависимости от множества факторов, в том числе пути введения; размера, возраста, пола, состояния здоровья, массы тела, индекса массы тела и диеты реципиента; характера и степени выраженности симптомов заболевания, подлежащего лечению (например, болезнь реагирует на ингибирование Vtk); наличия других заболеваний или других проблем, связанных со здоровьем; вида сопутствующего лечения и осложнения от любого заболевания или лечения режима. Другие терапевтические схемы лечения или средства могут быть применимы в сочетании со способами и соединениями по изобретению.

Для любого соединения, описанного в данном описании, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено из анализов клеточных культур. Конечные концентрации будут такими концентрациями активного соединения(й), которые способны уменьшить ферментативную активность киназы, что измеряют, например, с применением описанных способов.

Терапевтически эффективное количество соединения для применения в организме человека может быть определено на основе животных моделей. Например, доза для людей может быть составлена для

достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка в организме человека может быть отрегулирована путем наблюдения ингибирования киназы и корректировкой дозы в сторону повышения или в сторону уменьшения, как описано выше.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента и соединения, подлежащего применению. Доза, вводимая пациенту, в контексте данного изобретения должна быть достаточной для того, чтобы с течением времени у пациента проявился полезный терапевтический ответ. Размер дозы также будет определяться наличием, природой и степенью каких-либо неблагоприятных побочных эффектов. Как правило, лечение начинают с небольших доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозировку увеличивают небольшими шагами, пока не будет достигнут оптимальный при сложившихся обстоятельствах эффект. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон дозировки представляет собой от 0,001 до 10% мас./об. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон дозировки представляет собой от 0,1 до 5% мас./об.

Дозировки и интервалы могут регулироваться индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективные для конкретных клинических показаний, подлежащих лечению. Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с тяжестью патологического состояния индивидуума.

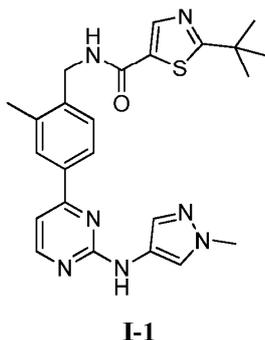
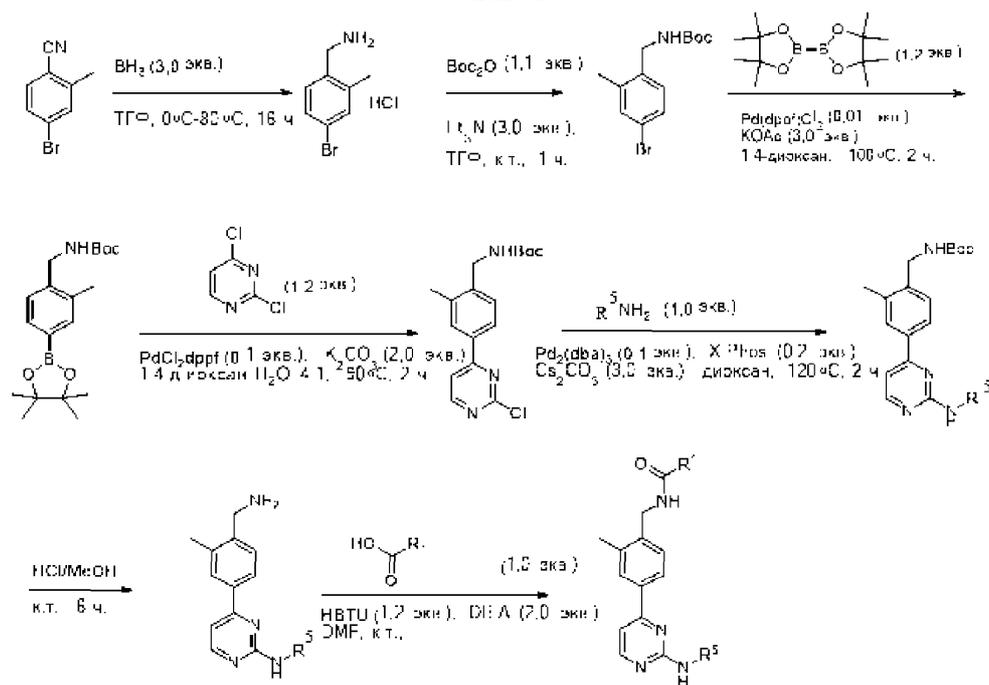
Примеры

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации некоторых вариантов реализации по изобретению, а не для ограничения объема изобретения.

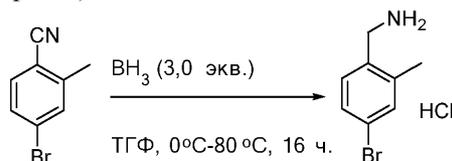
Следует понимать, что там, где пример соответствует другому примеру со ссылкой на "пример I-XX", ссылку осуществляют на синтез соответствующего соединения I-XX или соответствующую часть синтеза.

Пример 1. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-1).

Схема 1

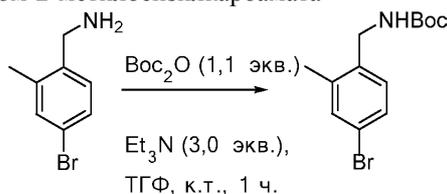


Получение (4-бром-2-метилфенил)метанамина



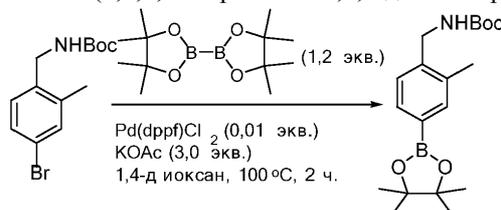
К раствору 4-бром-2-метилбензонитрила (3 г, 15 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли BH_3 -ТГФ (45 мл, 45 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Затем смесь гасили с помощью MeOH . После того как ее концентрировали, остаток перемешивали с насыщенным раствором HCl/EtOAc и отфильтровывали. Осадок на фильтре промывали эфиром (20 мл $\times 3$) и высушивали под вакуумом для получения (4-бром-2-метилфенил)метанамина (3,2 г, выход: 90%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 200,1.

Получение трет-бутил-4-бром-2-метилбензилкарбамата



К раствору (4-бром-2-метилфенил)метанамина (1,2 г, 6 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТЕА (1,82 г, 18 ммоль) и Boc_2O (1,43 г, 6,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После разбавления водой (50 мл) смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл $\times 2$). Объединенные органические слои промывали раствором соли (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного указанного в названии продукта (1,7 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества, который применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 300,1.

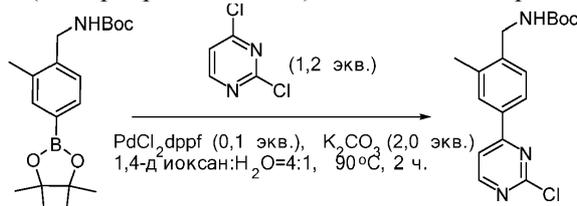
Получение трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата



К раствору трет-бутил-4-бром-2-метилбензилкарбамата (1,5 г, 5,0 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,52 г, 6,0 ммоль), KOAc (1,75 г, 18 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{DCM}$ (407 мг, 0,5 ммоль) под азотом. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл $\times 3$). Объединенный органический слой промывали раствором соли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 10:1) для получения трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (1,2 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 348,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,61-7,59 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 4,68 (уш, 1H), 4,33 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,34 (с, 12H).

Получение трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата

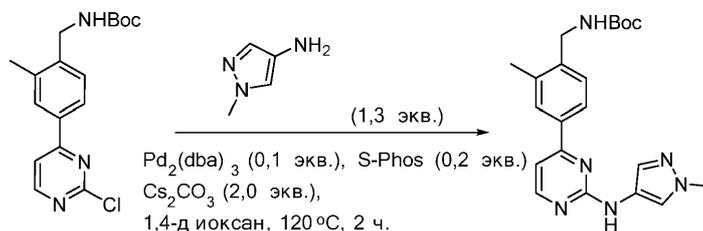


К раствору трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (3,47 г, 10 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (1,79 г, 12 ммоль) в 1,4-диоксане (28 мл) и H_2O (7 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{DCM}$ (815 мг, 1,0 ммоль) и K_2CO_3 (2,76 г, 20 ммоль) под N_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью H_2O (80 мл) и экстрагировали с помощью EA (80 мл $\times 2$). Органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc = от 5:1 до 2:1) для получения трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (2,67 г, выход 80%) в виде белого твер-

дого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 334,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,12 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,84 (уш, 1H), 4,38(д, J = 5,2 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

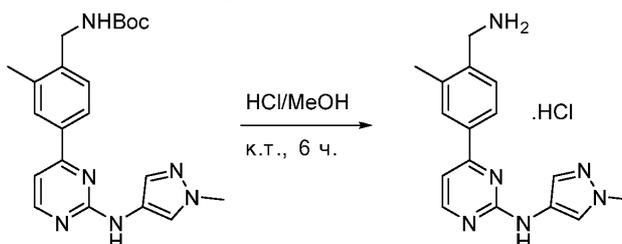
Получение трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



К раствору трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (333 мг, 1,0 ммоль) и 1-метилпиразол-4-амина (126 мг, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли Pd₂(dba)₃ (92 мг, 0,1 ммоль), S-Phos (82 мг, 0,2 ммоль) и CS₂CO₃ (650 мг, 2,0 ммоль) под N₂. Смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью H₂O (40 мл) и экстрагировали с помощью EA (60 мл ×2). Органические слои высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = от 3:1 до 1:1) для получения трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (248 мг, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 395,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97-7,93 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

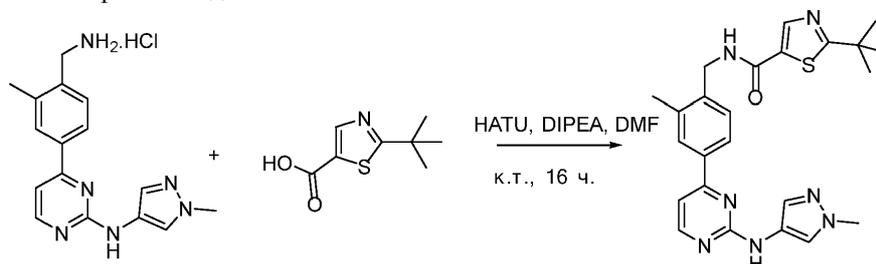
Получение 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



Смесь трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (3,94 г, 10,0 ммоль) в растворе HCl в метаноле (30 мл, полученной из газообразной HCl) перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Растворитель удаляли, а твердое вещество промывали холодным диэтиловым эфиром (100 мл). Твердое вещество высушивали под вакуумом для получения 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (2,97 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 295,1.

¹H ЯМР (400 МГц, D₂O) δ: 7,98-7,96 (м, 1H), 7,66-7,22 (м, 6H), 4,10 (с, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,20 (с, 3H).

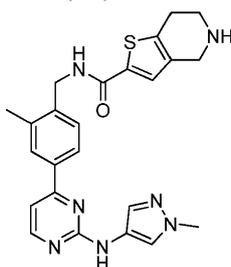
Получение 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамиды



К смеси 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (200 мг, 0,7 ммоль), 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновой кислоты (139 мг, 0,752 ммоль) и гексафторфосфата N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония (0,32 г, 0,84 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,58 мл, 20,4 ммоль) медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,355 мл, 2,04 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровывали сквозь целит, промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта, 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамиды в виде твердого вещества (217,5 мг, выход 70%). ЖХМС: Ув = 1,28 мин, м/з 462,20.

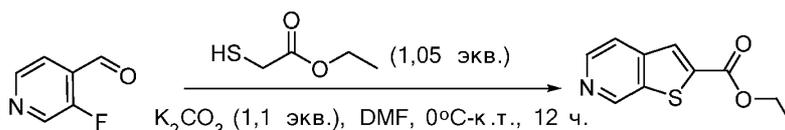
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,57 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,48 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,95 (д, J = 11,33 Гц, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,29 Гц, 2H), 3,65 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 2. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-2)



I-2

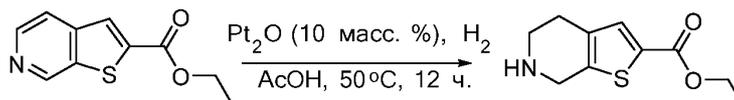
Синтез этилтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата



К смеси 3-фторизоникотинальдегида (500 мг, 4,0 ммоль) и этил-2-меркаптоацетата (504 мг, 4,2 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли K_2CO_3 (605 мг, 4,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (30 мл), преципитат собирали и высушивали для получения этилтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (290 мг, выход: 35%) в виде белого твердого вещества.

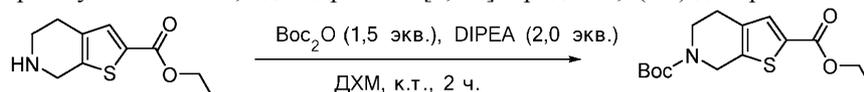
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ : 9,37 (с, 1H), 8,56 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,98 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 4,39 (к, J = 6,8 Гц, 2H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Синтез этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата



Смесь этилтиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (290 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и Pt_2O (30 мг) в AcOH (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч под атмосферой H_2 . После охлаждения катализатор отфильтровывали. Получаемый фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (290 мг, выход: 98%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+1)⁺: 212,1.

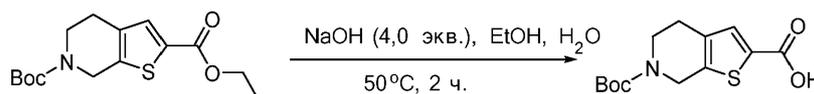
Синтез 6-трет-бутил-2-этил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилата



К смеси этил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (290 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.), DIPEA (361 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Boc_2O (460 мг, 2,1 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После разбавления с помощью ДХМ (50 мл) смесь промывали водой (30 мл), раствором соли (30 мл), высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (PE:EA = 10:1) для получения 6-трет-бутил-2-этил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилата (350 мг, выход: 80%) в виде бесцветного масла. ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 256,1.

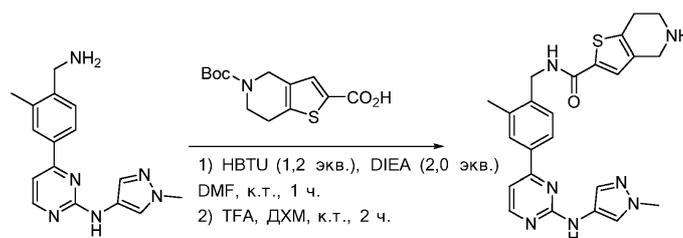
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 9,49 (с, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,32 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,67 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,35 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Синтез 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты



К раствору 6-трет-бутил-2-этил-4,5-дигидротиено[2,3-с]пиридин-2,6(7H)-дикарбоксилата (350 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (180 мг, 4,5 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и доводили pH до 5 с помощью AcOH. Преципитат собирали и высушивали для получения 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (250 мг, выход: 78%). ЭРИ-МС (M-55)⁺: 228,0.

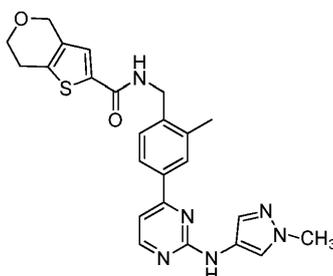
Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид



Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пирин-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера I-73, за исключением того, что 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пирин-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения продукта N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пирин-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (28 мг, выход 41%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 459,9. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

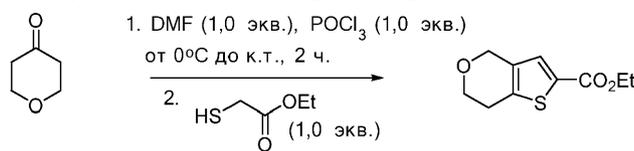
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,38 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,58 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,21 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H).

Пример 3. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоксамида (I-3)



I-3

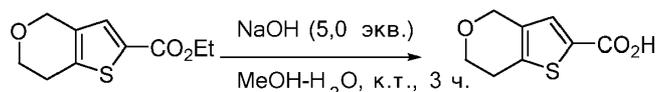
Получение этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоксилата



ДХМ, кипятили с обратным холодильником, 18 ч.

DMF (1,46 г, 20,0 ммоль) охлаждали при 0°C и обрабатывали с помощью POCl_3 (1,46 г, 20,0 ммоль) по каплям за 30 мин. После добавления добавляли 10 мл ДХМ и перемешивали в течение еще 1 ч. Затем добавляли дигидро-2Н-пирин-4(3Н)-он при 0°C и давали нагреваться раствору до комнатной температуры в течение 2 ч. После того как нейтрализовали с помощью ацетата калия, смесь экстрагировали с помощью ДХМ (60 мл $\times 2$), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали для получения желтой жидкости. Жидкость растворяли в ДХМ (30 мл), а после этого добавляли этил-2-меркаптоацетат (2,40 г, 20,0 ммоль) и TEA (4,04 г, 40 ммоль). Затем раствор нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 1/4) для получения этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоксилата в виде желтого масла (1,95 г, выход 46%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 213,0.

Получение 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоновой кислоты

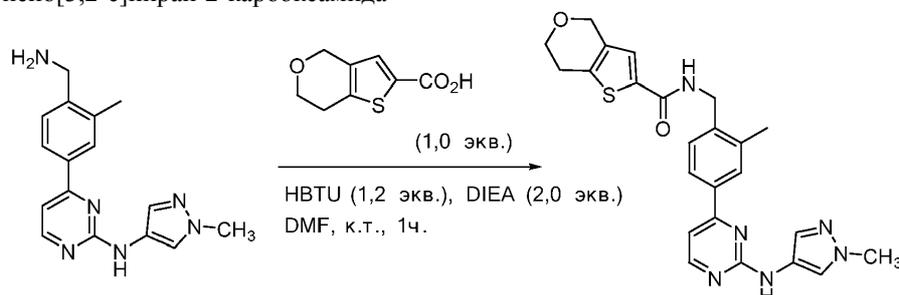


Смесь этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоксилата (1,06 г, 5,0 ммоль) и гидроксида натрия (1,0 г, 25 ммоль) в метаноле (15 мл) и воде (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После удаления метанола остаток разбавляли водой (15 мл) и доводили водную фазу до pH 5-6 с помощью 1N HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл $\times 2$). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали для получения продукта 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пирин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (760 мг, выход 85%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$):

185,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,45 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,97 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,90 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H).

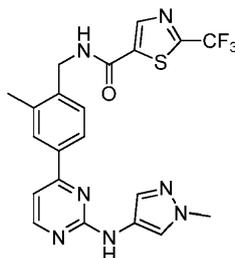
Получение N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид



Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% ТФА в качестве подвижной фазы) для получения продукта N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (21 мг, выход 43%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 461,0. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 92%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,39 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,98 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,90 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,47 (с, 3H).

Пример 4. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-4)

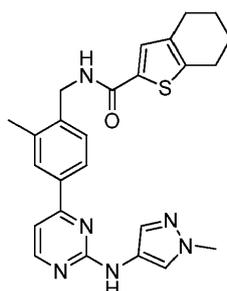


I-4

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 2-(трифторметил)тиазол-5-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% ТФА в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (25 мг, выход 22%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 474,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,41 (с, 1H), 8,26 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,92 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,27 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Пример 5. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-5)

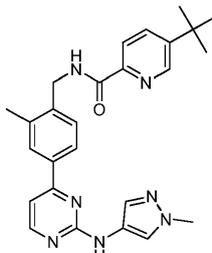


I-5

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (17 мг, выход 15%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 459,1. ВЭЖХ: (214 нм: 99%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,69 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,53 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,77-1,70 (м, 4H).

Пример 6. 5-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиколинамид (I-6)

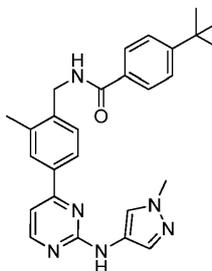


I-6

Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиколинамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 5-(трет-бутил)пиколиновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиколинамида в виде желтого твердого вещества (35 мг, выход 32%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 456,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,58 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,89-7,84 (м, 4H), 7,54 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,72 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Пример 7. 4-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамид (I-7)

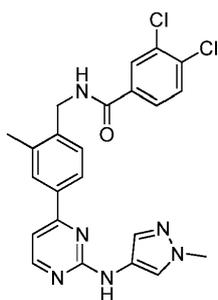


I-7

К раствору 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (60 мг, 0,2 ммоль) и DIPEA (52 мг, 0,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4-трет-бутилбензоилхлорид (47 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc от 1:1 до 1:4) для получения соединения 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамида (60 мг, выход: 66%) в виде светло-желтой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 455,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,93-7,92 (м, 2H), 7,90 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,6 Гц, 2H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 2,47(с, 3H), 1,34 (с, 9H).

Пример 8. 3,4-Дихлор-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамид (I-8)

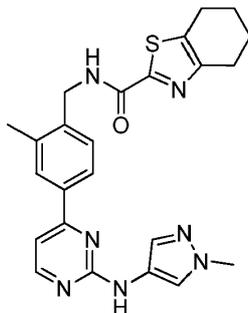


I-8

Синтез 3,4-дихлор-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 3,4-дихлорбензойную кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 3,4-дихлор-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)бензамида (39 мг, выход: 35%) в виде соломенно-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 467,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 9,17 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96-7,88 (м, 3H), 7,79 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,43 (с, 3H).

Пример 9. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоксамид (I-9)

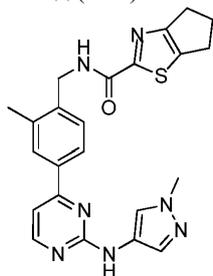


I-9

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-карбоксамид (82 мг, выход: 89%) в виде соломенно-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 460,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,47 (с, 1H), 9,25 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94-7,92 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,84 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,83-1,80 (м, 4H).

Пример 10. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-карбоксамид (I-10)



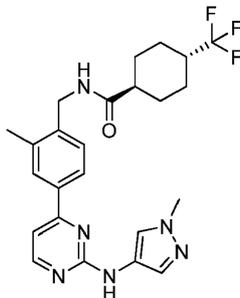
I-10

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 5,6-дигидро-4H-циклопента[d]тиазол-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-

ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6-дигидро-4Н-циклопента[d]тиазол-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 446,1. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 99%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,84 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,44 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 4,69 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,98 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,57-2,51 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 11. транс-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида (I-11)

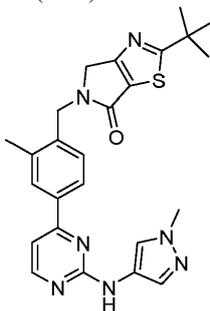


I-11

Синтез транс-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (17 мг, выход 10%). ЖХМС: Ув = 1,33 мин, м/з 473,2.

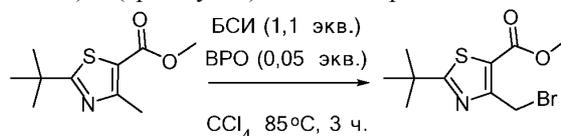
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 7,99 - 8,08 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,78 Гц, 2H), 4,41 - 4,51 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,24-2,39 (м, 10H).

Пример 12. 2-(трет-Бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4Н-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5H)-он (I-12)



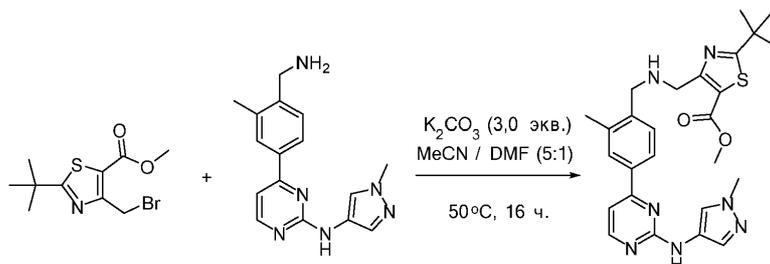
I-12

Синтез метил-4-(бромметил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксилата



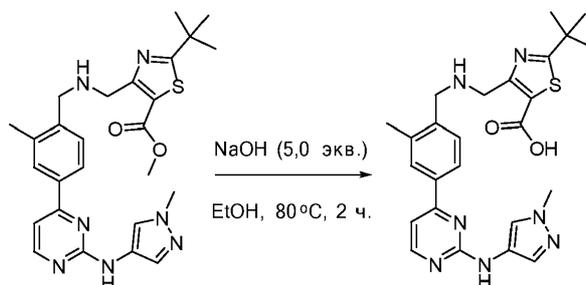
Смесь метил-2-(трет-бутил)-4-метилтиазол-5-карбоксилата (90 мг, 0,42 ммоль), N-бромсукцинимид (83 г, 0,46 ммоль) и перекиси бензоила (10 мг, 0,04 ммоль) в CCl₄ (10 мл) перемешивали при 85°C в течение 3 ч. После того как его концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc (60 мл), промывали с помощью насыщенного водного Na₂S₂O₃ (20 мл) и раствора соли (20 мл). Органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали для получения метил-4-(бромметил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксилата (89 мг, выход: 72%) в виде светло-желтой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 291,9.

Синтез метил 2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоксилата



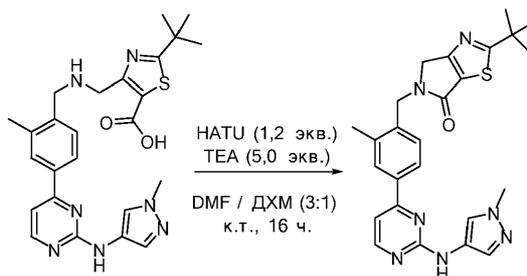
К смеси метил-4-(бромметил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксилата (89 мг, 0,30 ммоль) и 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (202 мг, 0,61 ммоль) в MeCN/DMF (12 мл, 5:1) добавляли K_2CO_3 (126 мг, 0,91 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 50°C в течение 16 ч. После фильтрации фильтрат концентрировали для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения соединения метил-2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоксилата (98 мг, выход: 64%) в виде коричневого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 506,1.

Синтез 2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоновой кислоты



Смесь метил-2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоксилата (86 мг, 0,17 ммоль) и NaOH (34 мг, 0,85 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Получаемый раствор концентрировали и разбавляли водой (6 мл), доводили до pH до 5,0-6,0 с помощью 3N HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл ×3). Объединенную органическую фазу высушивали над MgSO₄ и концентрировали для получения 2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоновой кислоты (82 мг, выход: 98%) в виде соломенно-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,3.

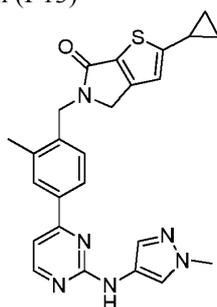
Синтез 2-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5H)-он



К хорошо перемешиваемому раствору 2-(трет-бутил)-4-(((2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)амино)метил)тиазол-5-карбоновой кислоты (82 мг, 0,17 ммоль) и TEA (116 мкл, 0,84 ммоль) в DMF/ДХМ (8 мл, 3:1) добавляли HATU (76 мг, 0,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 2 ч и перемешивали при к.т. в течение еще 14 ч. После разбавления с помощью EtOAc (80 мл) смесь промывали раствором соли (20 мл ×2). Органическую фазу высушивали и концентрировали для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-6(5H)-она (40 мг, выход: 51%) в виде соломенно-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 474,1.

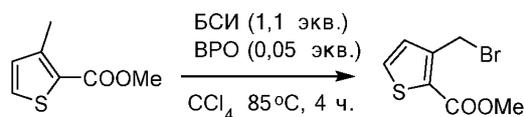
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89-7,86 (м, 2H), 7,84 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 (уш, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 13. 2-Циклопропил-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-он (I-13)



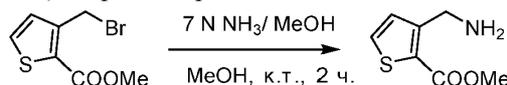
I-13

Синтез метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата



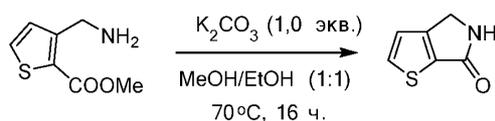
Синтез метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата являлся таким же, как и в случае метил-4-(бромметил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксилата в примере 12, за исключением того, что метил-3-метилтиофен-2-карбоксилат заменяли на метил-2-(трет-бутил)-4-метилтиазол-5-карбоксилат. Органическую фазу высушивали и концентрировали для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/ЕтОАс, от 80:1 до 30:1) для получения соединения метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (3,6 г, выход: 59%) в виде светло-желтой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 234,9.

Синтез метил-3-(аминометил)тиофен-2-карбоксилата



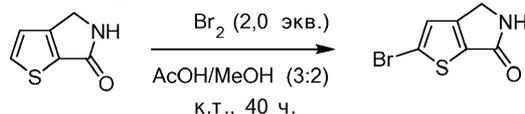
Смесь метил-3-(бромметил)тиофен-2-карбоксилата (1,9 г, 8,1 ммоль) в 7N NH₃/MeOH (23 мл) и MeOH (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ/MeOH, от 40:1 до 10:1) для получения соединения метил-3-(аминометил)тиофен-2-карбоксилата (1,3 г, выход: 94%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 172,1.

Синтез 4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она



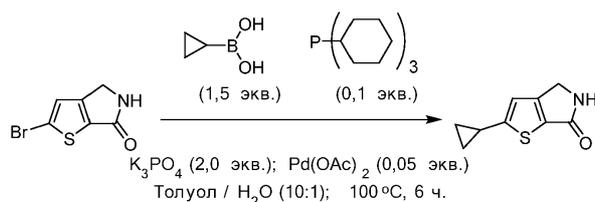
Смесь метил-3-(аминометил)тиофен-2-карбоксилата (1,3 мг, 7,6 ммоль) и K₂CO₃ (1,1 г, 7,6 ммоль) в EtOH/MeOH (20 мл, 1:1) перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ/MeOH, от 100:1 до 60:1) для получения соединения 4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (580 г, выход: 55%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 140,1.

Синтез 2-бром-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она



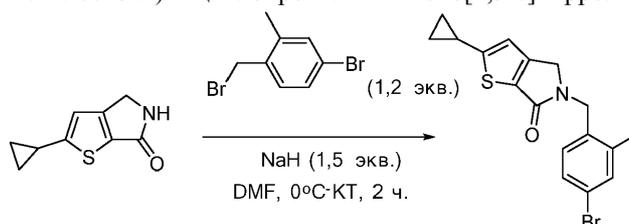
Br₂ (1,3 г, 8,4 ммоль) добавляли по каплям к раствору 4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (580 мг, 4,2 ммоль) в AcOH/MeOH (10 мл, 3:2) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 40 ч. После того как его концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc (160 мл), промывали раствором соли (60 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH, от 100:1 до 80:1) для получения соединения 2-бром-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она (616 мг, выход: 68%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 217,8.

Синтез 2-циклопропил-4Н-тиено[2,3-с]пиррол-6(5Н)-она



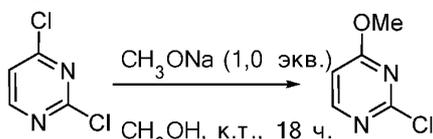
Смесь 2-бром-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она (202 мг, 0,9 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (120 мг, 1,4 ммоль), трициклогексилфосфина (25 мг, 0,1 ммоль) и K_3PO_4 (393 мг, 1,9 ммоль) в толуоле/ H_2O (17 мл, 16:1) перемешивали при 100°C в течение 5 мин, после чего добавляли $Pd(OAc)_2$ (11 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при 100°C в течение 6 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ/MeOH, от 100:1 до 80:1) для получения соединения 2-циклопропил-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она (205 мг, выход: 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 180,1.

Синтез 5-(4-бром-2-метилбензил)-2-циклопропил-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она



К смеси 2-циклопропил-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она (150 мг, 0,8 ммоль) в сухом DMF (6 мл) добавляли 60% NaH (50 мг, 1,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, после чего добавляли 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензол (264 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакцию гасили водой (5 мл) и разбавляли EtOAc (100 мл), промывали с помощью раствора соли (40 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc, от 8:1 до 5:1) для получения соединения 5-(4-бром-2-метилбензил)-2-циклопропил-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она (35 мг, выход: 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 362,1.

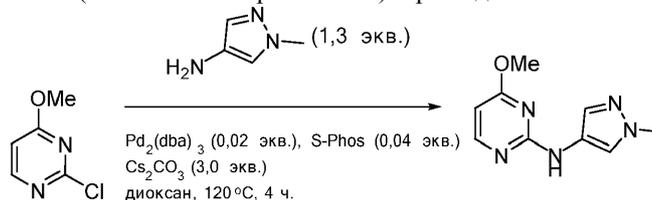
Получение 2-хлор-4-метоксипиримидина



К раствору 2,4-дихлорпиримидина (41,8 г, 280 ммоль) в метаноле (900 мл) добавляли раствор CH_3ONa (15,2 г, 280 ммоль) в 100 мл метанола при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь концентрировали при сниженном давлении для получения белого твердого вещества, которое разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл ×3). Объединенный органический слой промывали раствором соли, высушивали, концентрировали для получения 2-хлор-4-метоксипиримидина (40 г, выход: 98%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 145,0.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,30 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,68 (с, J = 5,6 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H).

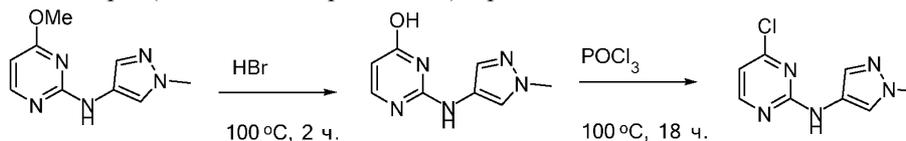
Получение 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



К раствору 2-хлор-4-метоксипиримидина (36,0 г, 250 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-ина (32 г, 325 ммоль) в 1,4-диоксане (1000 мл) добавляли CS_2CO_3 (244 г, 750 ммоль), S-phos (4,0 г, 10,0 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (5,0 г, 5,0 ммоль) под N_2 . Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. После охлаждения до к.т. смесь отфильтровывали для удаления нерастворимого вещества с помощью силикагеля и промывали с помощью EA (500 мл). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (PE: EA = от 5:1 до 1:1) для получения 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (25,0 г, выход: 44%) в виде серого порошка. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 206,1.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,06 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,15 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,88 (с, 3H).

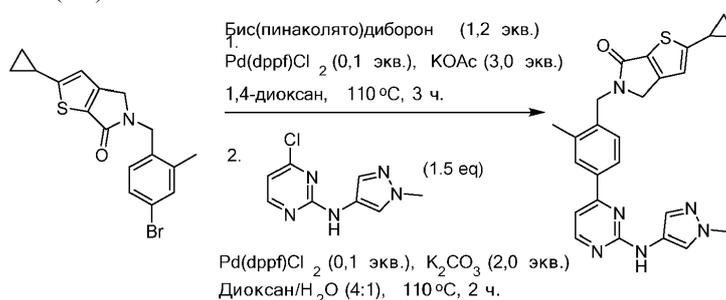
Получение 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



Смесь 4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (25,0 г, 122 ммоль) в HBr (200 мл, 48%) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного 2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ола в виде серого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в POCl₃ (200 мл) и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка POCl₃, а остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (PE:EA = от 5:1 до 2:1) и кристаллизовали из EtOAc для получения 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (18,0 г, выход: 68% для 2 этапов) в виде белого порошка. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 210,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,29 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H).

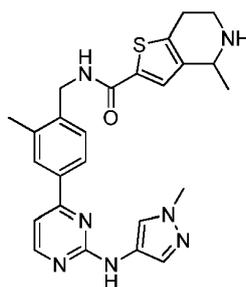
Синтез 2-циклопропил-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она



Синтез 2-циклопропил-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата в примере 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 10 ммоль/л NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-циклопропил-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4H-тиено[2,3-с]пиррол-6(5H)-она (4 мг, выход: 9%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 457,1.

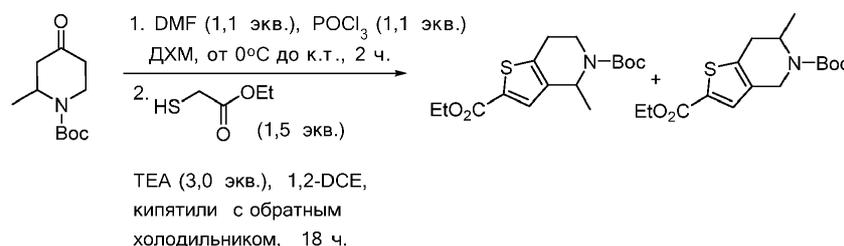
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,11-1,06 (м, 2H), 0,82-0,78 (м, 2H).

Пример 14. 4-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-14)



I-14

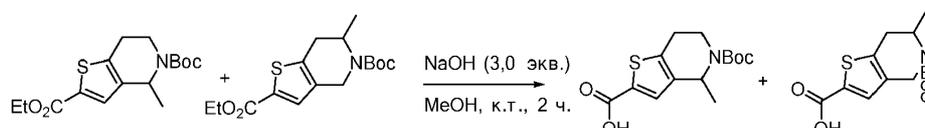
Синтез 5-трет-бутил-2-этил-4-метил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат



Синтез 5-трет-бутил-2-этил-4-метил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилата яв-

лялся таким же, как и в случае этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксилата в примере 3, за исключением того, что трет-бутил-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат заменяли на дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 8:1) для получения продукта (336 мг, выход: 44%) в виде белой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 270,1.

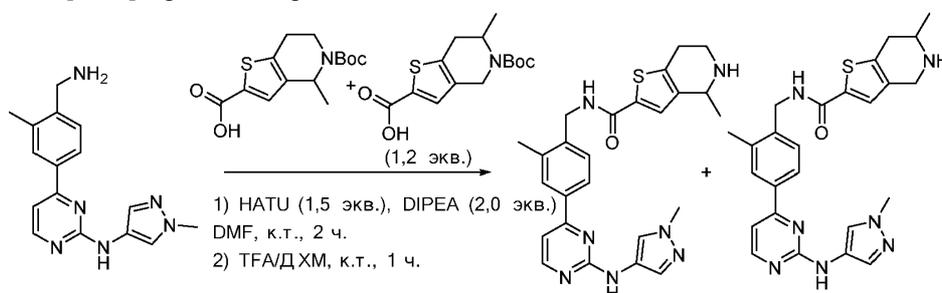
Синтез 5-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты



Синтез 5-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты являлся таким же, как и в случае 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновой кислоты в примере 3. Неочищенный продукт (240 мг, выход: 55%, белое твердое вещество) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 242,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,37 (с, 1H), 4,72-4,67 (м, 1H), 3,95-3,91 (м, 0,5H), 3,73-3,66 (м, 0,5H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,78-2,49 (м, 2H), 1,40-1,39 (м, 9H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,26 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H).

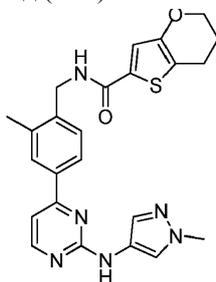
Синтез 4-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида



Синтез 4-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера I-73, за исключением того, что 5-(трет-бутоксикарбонил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 4-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидро-тиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (58 мг, выход: 77%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 474,1. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 100%).

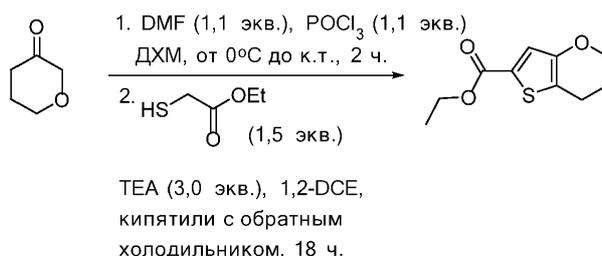
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 8,84-8,78 (м, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,64 (с, 0,5), 7,54-7,53 (м, 1H), 7,52 (с, 0,5H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,48-4,46 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,23-3,09 (м, 1H), 2,92-2,61 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 1,28 (д, J = 6,8 Гц, 1,5H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 1,5H).

Пример 15. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-b]пиран-2-карбоксамида (I-15)



I-15

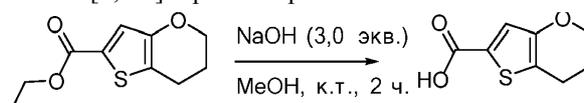
Синтез этил-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-b]пиран-2-карбоксилата



Синтез этил-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоксилата являлся таким же, как и в случае этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-*c*]пиран-2-карбоксилата в примере 3, за исключением того, что дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-он заменяли на дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 8:1) для получения продукта этил-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоксилата (319 мг, выход: 30%) в виде белой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 213,1.

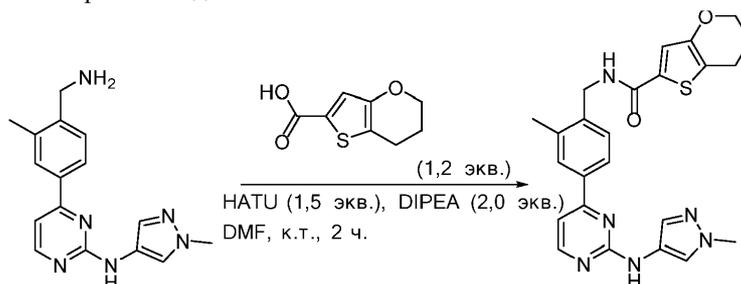
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,26 (с, 1H), 4,31 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 4,17 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,08-2,02 (м, 2H), 1,35 (т, J = 6,8 Гц, 3H).

Синтез 6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоновой кислоты



Синтез 6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоновой кислоты являлся таким же, как и в случае 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-*c*]пиран-2-карбоновой кислоты в примере 3. Неочищенный продукт 6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоновая кислота (225 мг, выход: 82%, белое твердое вещество), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 185,0.

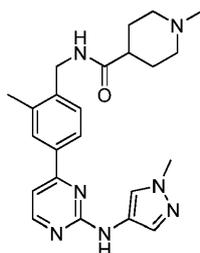
Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоксамида



Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-5Н-тиено[3,2-*b*]пиран-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (44 мг, выход: 46%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 461,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,47 (с, 1H), 8,86-8,83 (м, 1H), 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 2H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,13-4,11 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,74-2,71 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,98-1,93 (м, 2H).

Пример 16. 1-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамида (I-16)



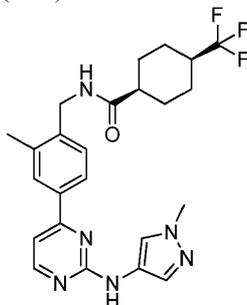
I-16

Синтез 1-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-4-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 1-

метилпиперидин-4-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт отфильтровывали сквозь целит, промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (118 мг, выход: 83%). ЖХМС: Ув = 0,75, м/з 420,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,49 (с, 1H), 8,32 - 8,57 (м, 2H), 7,78 8,11 (м, 3H), 7,58 (уш. с, 1H), 7,11 - 7,42 (м, 2H), 4,32 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,61 - 3,71 (м, 6H), 2,54 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,56 - 2,14 (м, 3H).

Пример 17. *цис*-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид (I-17)

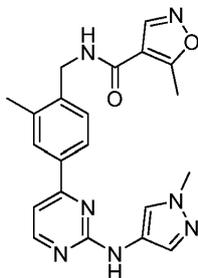


I-17

Синтез *цис*-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)циклогексанкарбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что *цис*-4-(трифторметил)циклогексанкарбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (154 мг, выход: 96%). ЖХМС: Ув = 1,32 мин, м/з 473,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,48 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,82 - 8,00 (м, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,32 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 4,31 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 2,54 - 2,74 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,11 - 2,29 (м, 9H).

Пример 18. 5-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-4-карбоксамид (I-18)



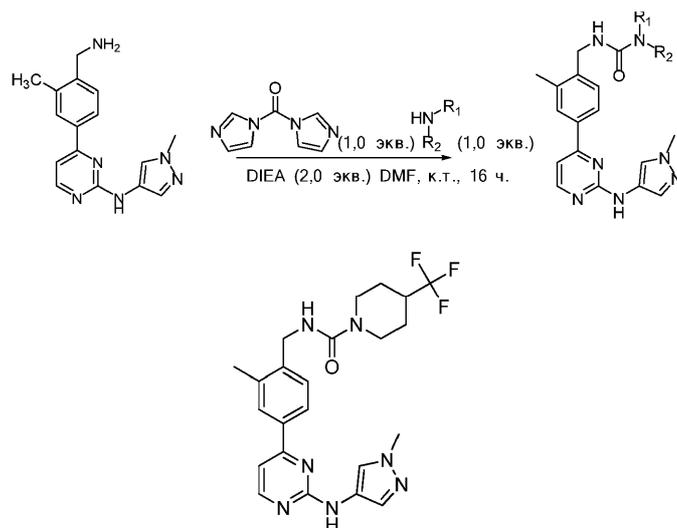
I-18

Синтез 5-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 5-метилизоксазол-4-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (62,1 мг, выход: 40%). ЖХМС: Ув = 1,24 мин, м/з 404,20.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,49 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 7,94 (д, J = 7,55 Гц, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,31 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,26 (с, 3H).

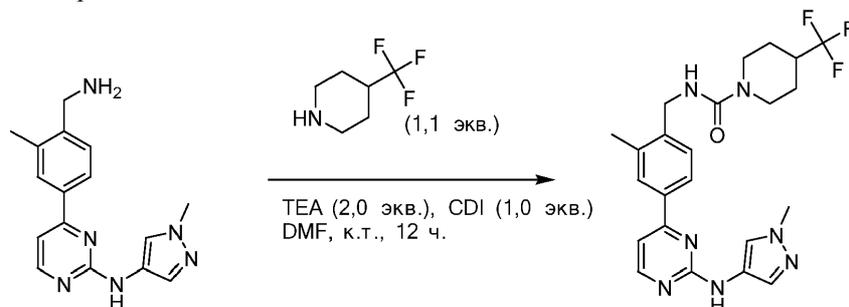
Пример 19. N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксамид (I-19).

Схема 2



I-19

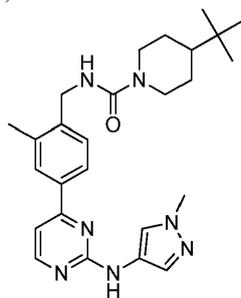
Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксиамида



К раствору 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (80 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли TEA (48 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.), смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Затем добавляли CDI (39 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при к.т. в течение 1 ч перед добавлением 4-(трифторметил)пиперидина (48 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 12 ч. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4-(трифторметил)пиперидин-1-карбоксиамида (68 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 474,2.

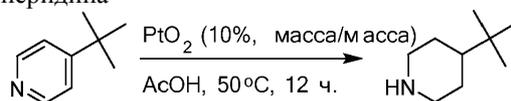
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,86-7,82 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06-7,05 (м, 2H), 4,67 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,10-4,06 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,85-2,78 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 2H).

Пример 20. 4-(трет-Бутил)пиперидина-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксамид (I-20)



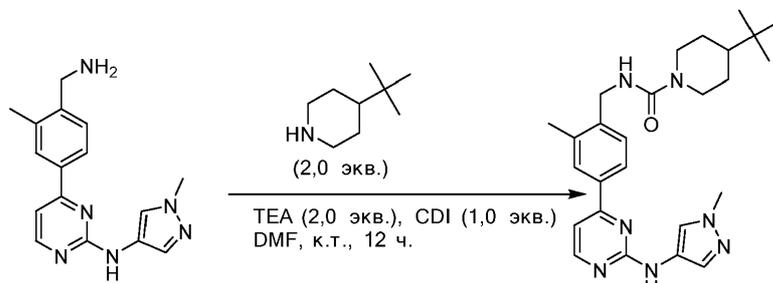
I-20

Синтез 4-(трет-бутил)пиперидина



К смеси 4-(трет-бутил)пиперидина (270 мг, 2 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (5 мл) добавляли PtO₂ (27 мг, 10%). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч под атмосферой водорода. Катализатор отфильтровывали и концентрировали получаемый фильтрат для получения 4-(трет-бутил)пиперидина (130 мг, выход: 48%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (М+Н): 142,2.

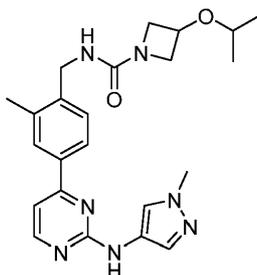
Синтез 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксамид



Синтез 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 19, за исключением того, что 4-(трет-бутил)пиперидин заменяли на 4-(трифторметил)пиперидин. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперидин-1-карбоксамид (73 мг, выход: 65%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 462,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,61 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,03-4,00 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,76-2,71 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,71-1,68 (м, 2H), 1,24-1,14 (м, 3H), 0,86 (с, 9H).

Пример 21. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (I-21)



I-21

К гидрохлориду 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (полученный в примере 1) (200 мг, 0,7 ммоль), 3-изопропоксиазетидину (113 мг, 0,747 ммоль) и N,N-карбонилдиимдазолу (0,110 г, 0,679 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,58 мл, 20,4 ммоль) медленно добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,473 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровывали сквозь целит и промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (82 мг, выход: 30%). ЖХМС: Ув = 1,05 мин, м/з 436,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,02 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,35 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,15 - 4,48 (м, 3H), 3,90 - 4,13 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,46 - 3,69 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,27 Гц, 6H).

Пример 21а. 3-((2-d-пропан-2-ил)окси)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид.

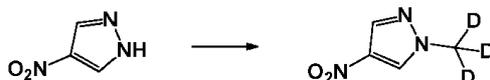
К раствору N,N-карбонилдиимдазола (66,1 мг, 0,4077 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл, 60 ммоль) добавляли 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (120,0 мг, 0,4077 ммоль) и триэтиламин (0,17 мл, 1,223 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч, затем добавляли гидрохлорид 3-((2-d-пропан-2-ил)окси)азетидина (124,4 мг, 0,8153 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой. Органическую фазу отделяли, высушивали и концентрировали.

Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ для получения 3-((2-О-пропан-2-ил)окси)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого порошка (155 мг, соль TFA, выход: 87%). ЖХМС: ВУ 1,06 мин; МН⁺ 437,2;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,53 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,93 (с, 3H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,36 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,85 (т, J = 5,27 Гц, 1H), 4,27 - 4,38 (м, 1H), 4,23 (д, J = 4,77 Гц, 2H), 3,98 - 4,09 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (д, J = 4,64, 8,66 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,07 (с, 6H).

Пример 21b. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-d₃-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид.

1. Синтез 1-(d₃-метил-1H-пиразол-4-амина



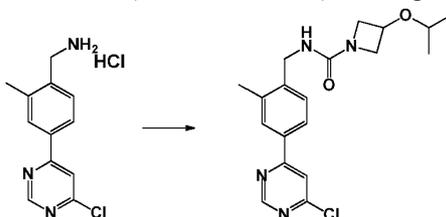
Смесь 4-нитро-1H-пиразола (5,0 г, 44 ммоль) и d₆-диметилсульфата (10,0 г, 75,7 ммоль) в 1M растворе NaOH в воде (50,0 мл) нагревали при 35°C в течение ночи. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали (Na₂SO₄) для получения 1-d₃-метил-4-нитро-1H-пиразола в виде белого кристалла (3,9 г, выход: 68%). ЖХМС: ВУ 0,36 мин; МН⁺ 131,1;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,84 (с, 1H), 8,23 (с, 1H).



Раствор 1-d₃-метил-4-нитро-1H-пиразола (3,9 г, 30 ммоль) в EtOH (50,0 мл) дегазировали азотом, после чего добавляли 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (0,32 г, 0,30 ммоль). Смесь помещали под атмосферой H₂ и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения 1-(d₃-метил-1H-пиразол-4-амина в виде масла (2,9 г, выход: 96%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

2. Синтез N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



К раствору N,N-карбонилдиимидазола (1,20 г, 7,40 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли раствор гидрохлорида 4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)метанамина (2,0 г, 7,40 ммоль) и Et₃N (1,0 мл, 7,40 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч, после чего добавляли гидрохлорид 3-изопропоксиазетидина (1,12 г, 7,40 ммоль) и Et₃N (2,1 мл, 14,8 ммоль), а затем перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (градиент EtOAc/гептан) для получения N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид в виде белого порошка (1,68 г, выход: 60%). ЖХМС: ВУ 1,40 мин.; МН⁺ 375,1;

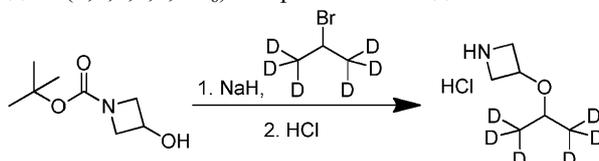
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,06 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,99 - 8,13 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 4,16 - 4,41 (м, 3H), 4,04 (дд, J = 6,78, 8,53 Гц, 2H), 3,51 - 3,69 (м, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,27 Гц, 6H).

Смесь N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (150 мг, 0,40 ммоль) и 1-метил-d₃-1H-пиразол-4-амина (52 мг, 0,52 ммоль) в PhCH₃ (4 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин, затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (16 мг, 0,04 ммоль), трис(дипалладида)дипалладий(0) (18 мг, 0,02 ммоль) и трет-бутоксид натрия (77 мг, 0,80 ммоль) и дегазировали в течение еще 5 мин, а реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой и отделяли органическую фазу, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью ВЭЖХ для получения 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-d₃-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде светло-желтого порошка (78 мг, выход: 43%). ЖХМС: ВУ 1,05 мин; МН⁺ 439,1;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,02 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,84 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 4,27 - 4,37 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,99 - 4,09 (м, 2H), 3,51 - 3,68 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,02 Гц, 6H).

Пример 21с. 3-(1,1,1,3,3,3-d₆)изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид.

1. Синтез гидрохлорида 3-(1,1,1,3,3,3-d₆)изопропоксиазетидина



Гидрид натрия (1,4 г, 35 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (2,0 г, 12 ммоль) в DMF (50 мл, 600 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 3 ч перед тем, как добавляли 2-бромпропан-1,1,1,3,3,3-d₆ (1,6 мл, 2,2 г, 17 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 12 ч. ЖХ-МС показала образование желаемого продукта (1,45 мин, очень слабую при 214 нМ и отсутствие абсорбции при 254 нМ, ЭР+/166,2 (M-Вос), 244,1 (M+Na), 267,2 (M+2Na) и 465,4 (2M+Na)) и остаточного исходного материала (0,84 мин, ЭР+/369,2 (2M+Na)). Добавляли другую часть 2-бромпропан-1,1,1,3,3,3-d₆ (1,6 мл, 2,2 г, 17 ммоль), а реакционную часть нагревали в течение 3 ч до тех пор, пока с помощью ЖХМС не было показано, что реакция завершается. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли диэтиловым эфиром и водой. Органическую фазу отделяли, высушивали (MgSO₄), концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (EtOAc/гептан) для получения продукта в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1,43 (с, 9H), 3,80 (д, J=4,52 Гц, 2H), 3,88 - 3,97 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 4,46-4,62 (м, 1H).

К раствору 3-(1,1,1,3,3,3-d₆)изопропоксиазетидина-1 (2,5 г, 11 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл, 600 ммоль) добавляли раствор 4M HCl в 1,4-диоксане (12 мл, 46 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч. Растворитель удаляли, а остаток растирали с диэтиловым эфиром для получения твердого вещества, которое отфильтровывали, промывали с диэтиловым эфиром и высушивали для получения продукта в виде белого твердого вещества (1,5 г, выход: 84% в виде соли HCl).

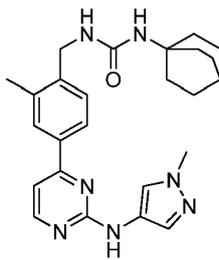
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 3,60 (с, 1H), 3,66 - 3,82 (м, 2H), 4,09 (дд, J=11,55, 6,78 Гц, 2H), 4,40 (квин, J=6,46 Гц, 1H), 9,17 (уш. с, 1H).

2. Синтез 3-(1,1,1,3,3,3-d₆)изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамида.

К раствору гидрохлорида 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (0,2 г, 0,6 ммоль) и DIEA (0,53 мл, 3,0 ммоль) в DMF (10 мл, 100 ммоль) добавляли по каплям к раствору CDI (0,11 г, 0,66 ммоль) в DMF (2 мл, 20 ммоль) при к.т. К раствору добавляли соль HCl 3-(1,1,1,3,3,3-d₆)изопропоксиазетидина (0,081 г, 0,66 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, которое очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход: 30% в виде соли TFA). МС ЭР+/442,1;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,46 (с, 1H), 8,45 (д, J=5,02 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,35 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,02 Гц, 1H), 6,84 (т, J=5,77 Гц, 1H), 4,27 - 4,38 (м, 1H), 4,23 (д, J=5,52 Гц, 2H), 4,00 - 4,09 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,62 (дд, J=8,78, 4,52 Гц, 2H), 3,56 (с, 1H), 2,37 (с, 3H).

Пример 22. 1-(Бицикло[2,2,2]октан-1-ил)-3-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)мочевина (I-22)

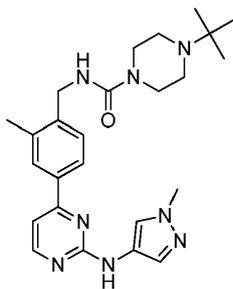


I-22

Синтез 1-(бицикло[2,2,2]октан-1-ил)-3-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)мочевины являлся таким же, как и в случае примера 19, за исключением того, что бицикло[2,2,2]октан-1-амин заменяли на 4-(трифторметил)пиперидин. Смесь отфильтровывали сквозь целит, промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (17 мг, выход: 6%). ЖХМС: Ув = 1,32 мин, м/з 446,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,93 (уш. с, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,33 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 4,19 (уш. с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,73 (д, J = 11,55 Гц, 6H), 1,58 (д, J = 7,28 Гц, 6H), 1,49 (уш. с, 1H).

Пример 23. 4-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксамида (I-23)

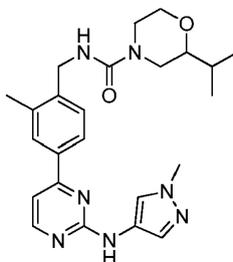


I-23

Синтез 4-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-1-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 19, за исключением того, что 1-(трет-бутил)пиперазин заменяли на 4-(трифторметил)пиперидин. Смесь отфильтровывали сквозь целит и промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (39,7 мг, выход: 10%). ЖХМС: Ув = 0,8 мин, м/з 463,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,47 (с, 1H), 8,46 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,81 - 8,02 (м, 3H), 7,03 - 7,51 (м, 3H), 4,30 (д, J = 5,27 Гц, 2H), 4,21 (д, J = 13,80 Гц, 2H), 3,38 - 3,73 (м, 2H), 2,81 - 3,24 (м, 4H), 2,26 - 2,44 (м, 3H), 1,09 - 1,43 (м, 9H).

Пример 24. 2-Изопропил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)морфолин-4-карбоксаимид (I-24)



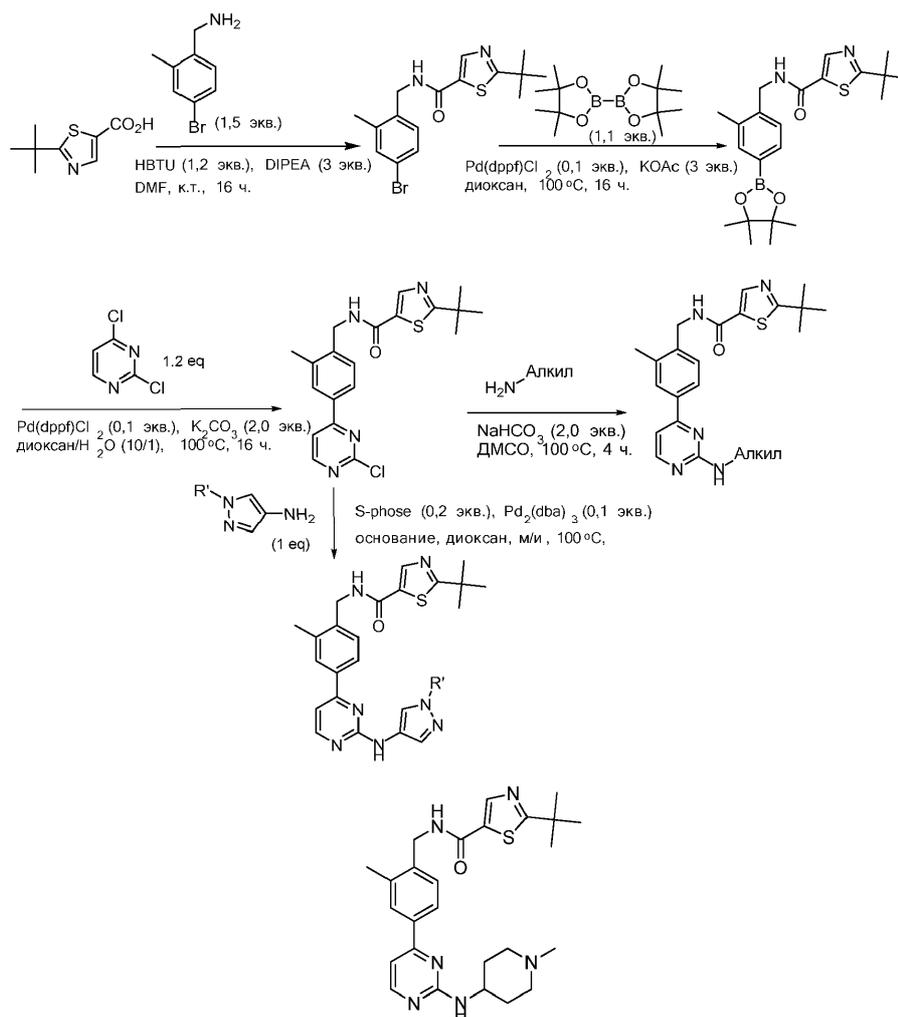
I-24

Синтез 2-изопропил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)морфолин-4-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 19, за исключением того, что 2-изопропилморфолин заменяли на 4-(трифторметил)пиперидин. Смесь отфильтровывали сквозь целит и промывали с помощью DMF и очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (69 мг, выход: 20%). ЖХМС: Ув = 1,17 мин, м/з 450,3.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,48 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,08 (т, J = 5,27 Гц, 1H), 4,29 (д, J = 5,02 Гц, 2H), 3,70 - 4,03 (м, 6H), 3,41 (д, J = 2,51 Гц, 1H), 2,90 - 3,08 (м, 1H), 2,69 - 2,88 (м, 1H), 2,52 - 2,62 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,64 (кд, J = 6,78, 13,55 Гц, 1H), 0,91 (дд, J = 6,78, 10,54 Гц, 6H).

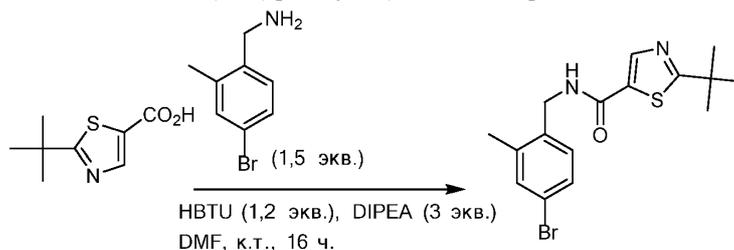
Пример 25. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксаимид (I-25).

Схема 3



I-25

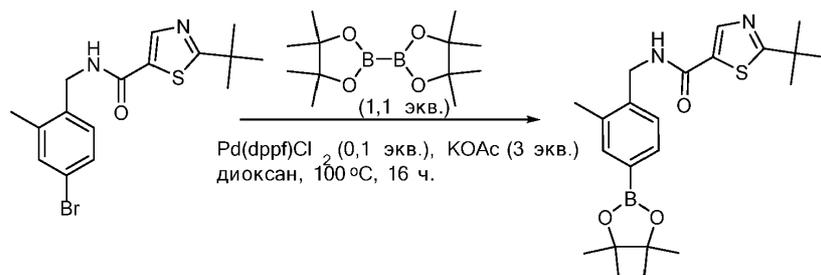
Синтез N-(4-бром-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксиамида



Смесь 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновой кислоты (185 мг, 1,0 ммоль), HBTU (455 мг, 1,2 ммоль) и DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Затем добавляли (4-бром-2-метилфенил)метанамин (300 мг, 1,5 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После разбавления водой (40 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×2). Органическую фазу концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 10:1-4:1) для получения N-(4-бром-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксиамида (220 мг, выход: 60%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 367,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,20 (с, 1H), 7,35 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

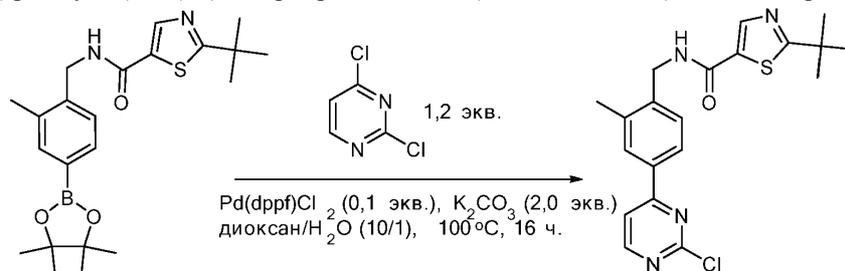
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензил)тиазол-5-карбоксиамида



Смесь N-(4-бром-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида (220 мг, 0,6 ммоль), KOAc (176 мг, 1,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂DCM (130 мг, 0,06 ммоль), бис(пинаколато)дибора (168 мг, 0,66 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч под азотом. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл ×2). Объединенный органический слой промывали раствором соли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (188 мг, выход: 75%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 415,0.

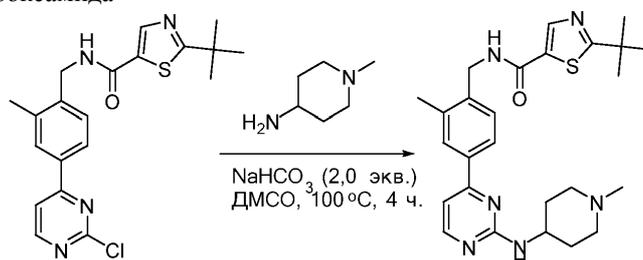
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,02 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,0, 1H), 6,00 (уш, 1H), 4,62 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,44 (с, 9H), 1,35 (с, 12H).

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамида



К раствору 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (188 мг, 0,45 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1) (5 мл) добавляли 2,4-дихлорпиримидин (80 мг, 0,54 ммоль), после чего Pd(dppf)Cl₂ DCM (44 мг, 0,045 ммоль) и K₂CO₃ (124 мг, 0,9 ммоль) под азотом. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл ×2). Органический слой промывали раствором соли (40 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 3:1) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамида в виде светло-желтого твердого вещества (144 мг, выход: 80%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 401,2.

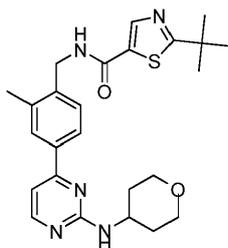
Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида



Смесь 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамида (60 мг, 0,15 ммоль), 1-метилпиперидин-4-амина (0,3 ммоль) и бикарбоната натрия (26 мг, 0,3 ммоль) в ДМСО (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метилпиперидин-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (40 мг, выход: 56%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 479,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,16 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,81-3,79 (м, 1H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,19-2,13 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 2H), 1,35 (с, 9H).

Пример 26. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-26)

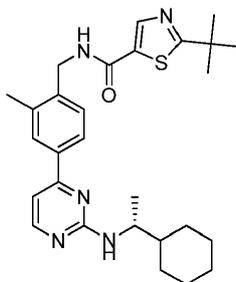


I-26

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что тетрагидро-2H-пиран-4-амин заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (80 мг, выход: 63%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 466,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,10-4,01 (м, 1H), 4,01-3,98 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,04-2,01 (м, 2H), 1,65-1,61 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Пример 27. (R)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-27)

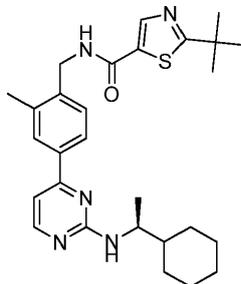


I-27

Синтез (R)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что (R)-1-циклогексилэтил)амин заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения (R)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (35 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,13-8,12 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,80-1,41 (м, 6H), 1,36 (с, 9H), 1,22-0,93 (м, 8H).

Пример 28. (S)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-28)



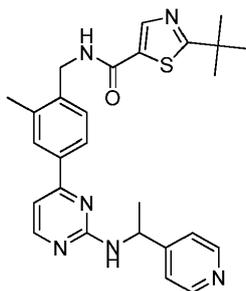
I-28

Синтез (S)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что (S)-1-циклогексилэтил)амин заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (S)-2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (73 мг, выход: 63%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,9.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,09 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 8,34-8,28 (м, 2H), 7,90-7,86 (м, 2H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,95-3,93 (м, 1H), 2,38

(с, 3H), 1,75-1,46 (м, 6H), 1,39 (с, 9H), 1,23-0,97 (м, 8H).

Пример 29. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиридин-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-29)

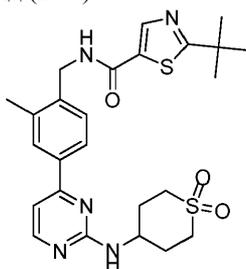


I-29

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиридин-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что 1-(пиридин-4-ил)этанамин заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиридин-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (40 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 487,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,46-8,45 (м, 2H), 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76-7,75 (м, 2H), 7,52-7,50 (м, 2H), 7,35 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,18-5,15 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,58 (д, J = 6,8 Гц, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 30. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-30)

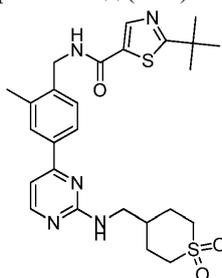


I-30

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 32, за исключением того, что 4-аминотетрагидро-2H-тиопиран 1,1-диоксид заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (40 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 514,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,31 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,45-2,16 (м, 4H), 2,16 (с, 9H).

Пример 31. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-31)



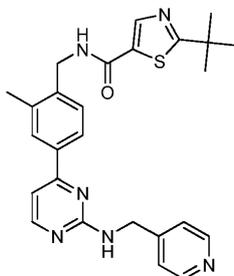
I-31

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что 4-(аминометил)тетрагидро-2H-тиопиран-1,1-диоксид заменяли на 1-

метилпиперидин-4-амин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(((1,1-диоксидотетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил)метил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (37 мг, выход: 42%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 528,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82-7,80 (м, 2H), 7,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,19-6,18 (м, 1H), 5,42 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,66 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 2H), 3,00-2,93 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,24-2,21 (м, 2H), 1,94-1,91 (м, 3H), 1,45 (с, 9H).

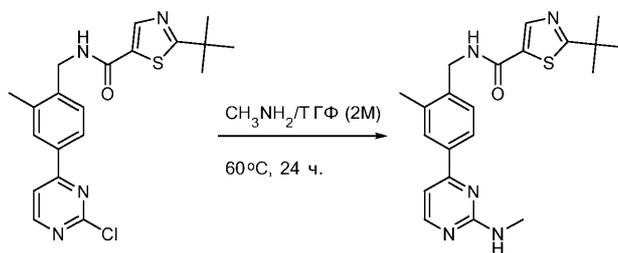
Пример 32. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((пиримидин-4-илметил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-32)



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((пиримидин-4-илметил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 25, за исключением того, что пиримидин-4-илметанамина заменяли на 1-метилпиперидин-4-амин. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((пиримидин-4-илметил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (40 мг, выход: 72%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 473,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,49 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,81-7,73 (м, 3H), 7,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,28 (дд, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример 33. Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-33)

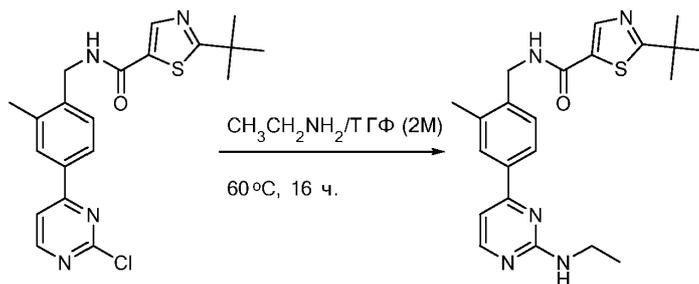


I-33

Раствор 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (65 мг, 0,16 ммоль) в метиламине/ТГФ (2М, 4 мл) помещали в герметично закрытую пробирку, которую нагревали при 60°C в течение 24 ч. Затем растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/ЕтОАс = 1/1) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(метиламино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (30 мг, выход: 47%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 395,9. ВЭЖХ: (214 нм: 96,80%, 254 нм: 98,36%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

Пример 34. Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(этиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-34)

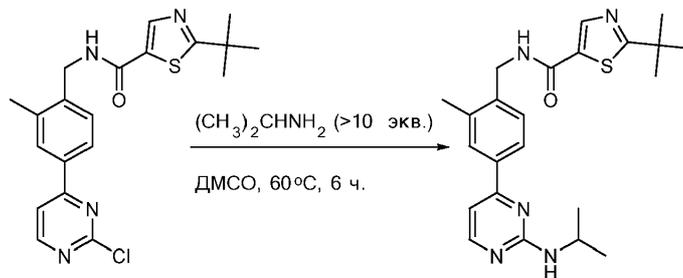


I-34

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(этиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 33, за исключением того, что этиламин заменяли на метиламин. Получали 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(этиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (51 мг, выход: 75%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 409,9. ВЭЖХ: (214 нм: 98,10%, 254 нм: 98,67%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,49 (к, J = 5,6 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,48 (с, 9H), 1,27 (т, J = 5,6 Гц, 3H).

Пример 35. Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-35)



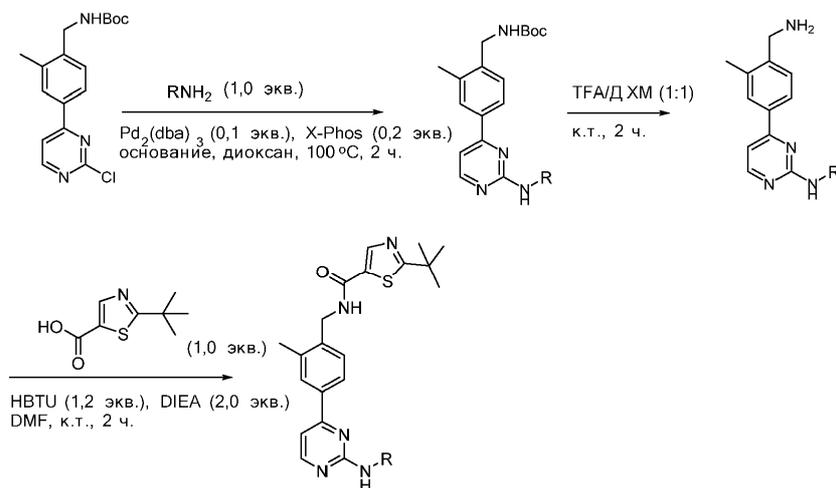
I-35

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 33, за исключением того, что изопропиламин заменяли на метиламин. 2-(трет-Бутил)-1H-(4-(2-(изопропиламино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (53 мг, выход: 76%) получали в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 423,9. ВЭЖХ: (214 нм: 95,52%, 254 нм: 95,83%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,16 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,14-4,10 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

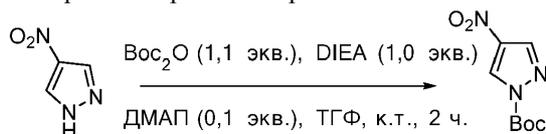
Пример 36. N-(4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-36).

Схема 4



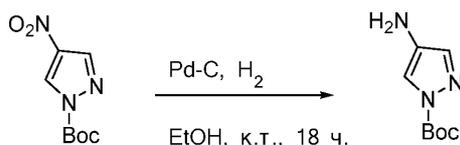
I-36

Получение трет-бутил-4-нитро-1Н-пиразол-1-карбоксилата



Раствор 4-нитро-1Н-пиразола (1,13 г, 10,00 ммоль) и Boc_2O (2,39 г, 11,00 ммоль) в 20 мл ТГФ охлаждали при 0°C , а затем добавляли DIEA (1,29 г, 10,00 ммоль) и ДМАП (122 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После разбавления с EtOAc (120 мл) смесь промывали с помощью 0,5N HCl (30 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта трет-бутил-4-нитро-1Н-пиразол-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (2,4 г, выход: 100%), который применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 158,0.

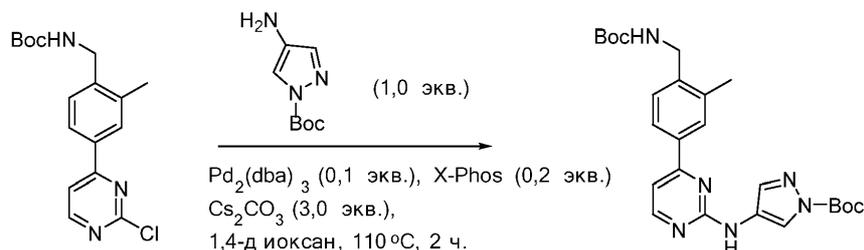
Получение трет-бутил-4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата



Смесь трет-бутил-4-нитро-1Н-пиразол-1-карбоксилата (3,00 г, 14,08 ммоль) и палладиевого катализатора на древесном угле (300 мг, 10 мас.%) в этаноле (30 мл) перемешивали при к.т. под атмосферой H_2 (давление баллона) в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали, а фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1/1 с 0,01% ТЕА) для получения продукта трет-бутил-4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (2,30 г, выход: 89%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 129,0.

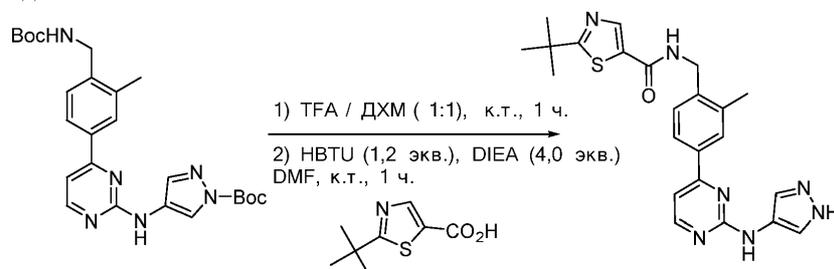
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,59 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 1,63 (с, 9H).

Получение трет-бутил-4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/2 до 1/1) для получения продукта трет-бутил-4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества (90 мг, выход: 31%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 481,0.

Получение N-(4-(2-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид

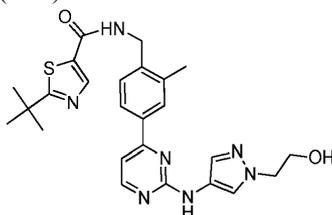


Синтез N-(4-(2-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) для получения продукта N-(4-(2-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (37 мг, выход: 46%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 447,9. ВЭЖХ: (214 нм: 93%, 254 нм: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,47 (с, 1H), 9,48 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц,

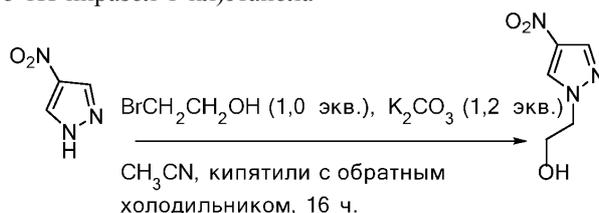
1H), 8,33 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 37. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-37)



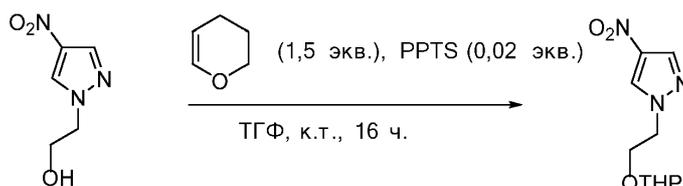
I-37

Получение 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанола



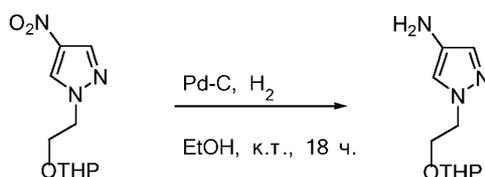
Смесь 2-бромэтанола (3,75 г, 30,00 ммоль), 4-нитропиразола (3,39 г, 30,00 ммоль) и K_2CO_3 (4,97 г, 36,00 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали досуха для получения неочищенного продукта 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанола в виде белого твердого вещества (4,70 г, выход: 100%), который применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 158,0.

Получение 4-нитро-1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразола



Раствор 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанола (2,00 г, 12,73 ммоль), 3,4-дигидро-2H-пирана (1,60 г, 19,10 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты (87 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл), промывали насыщ. водным карбонатом натрия (50 мл) и водой 60 мл. Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали для получения неочищенного продукта 4-нитро-1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразола в виде бесцветного масла (2,00 г, выход: 67%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 242,0.

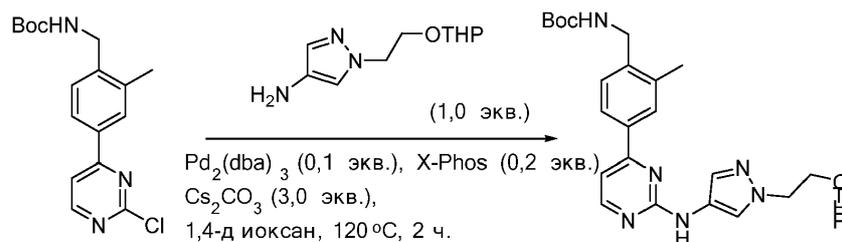
Получение 1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-амина



Синтез 1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-амина являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/8 до 1/4) для получения продукта 1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-амина в виде красного масла (1,20 г, выход: 69%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 212,0.

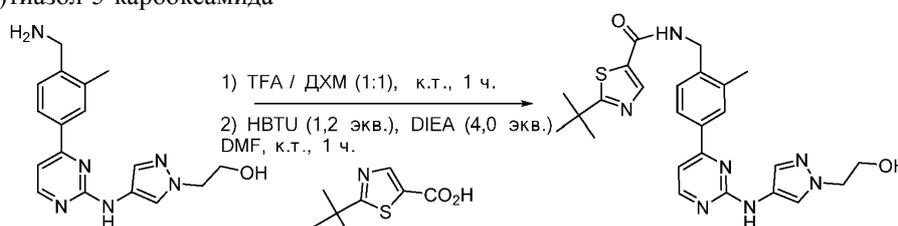
¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,15 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 4,54-4,52 (м, 1H), 4,22-4,19 (м, 2H), 4,04-3,99 (м, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,49-3,44 (м, 1H), 2,87 (уш, 2H), 1,81-1,76 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 4H).

Получение трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/2 до 1/1) для получения продукта трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде бледно-желтого твердого вещества (105 мг, выход: 28%). ЭРИ-МС(M+H)⁺: 508,9.

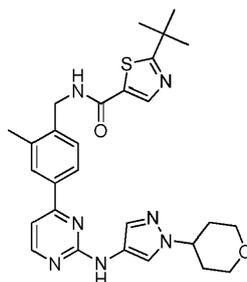
Получение 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,01% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (56 мг, выход: 56%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 94%).

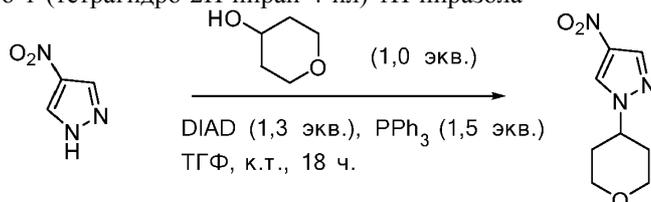
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,50 (с, 1H), 9,11 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,94 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,92 (уш, 1H), 4,50 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,12 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,75-3,70 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 38. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-38)



I-38

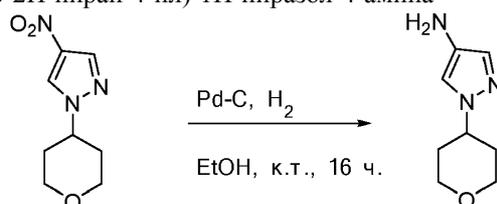
Получение 4-нитро-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразола



К раствору 4-нитро-1Н-пиразола (1,00 г, 9,80 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,10 г, 9,80 ммоль), трифенилфосфина (3,34 г, 12,74 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ добавляли DIAD (2,57 г, 12,74 ммоль) в виде одной порции под N₂. После добавления раствор перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EA/PE = 1/4) для получения продукта 4-нитро-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразола в виде белого твердого

вещества (950 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 198,0.

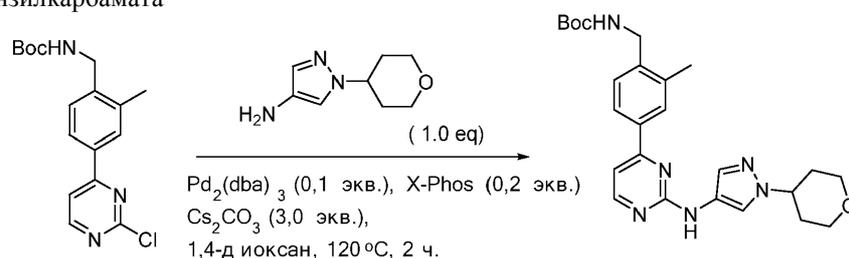
Получение 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-амина



Синтез 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-амина являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата. Неочищенный продукт 1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-амин в виде розового твердого вещества (614 мг, выход: 76%) применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 168,0.

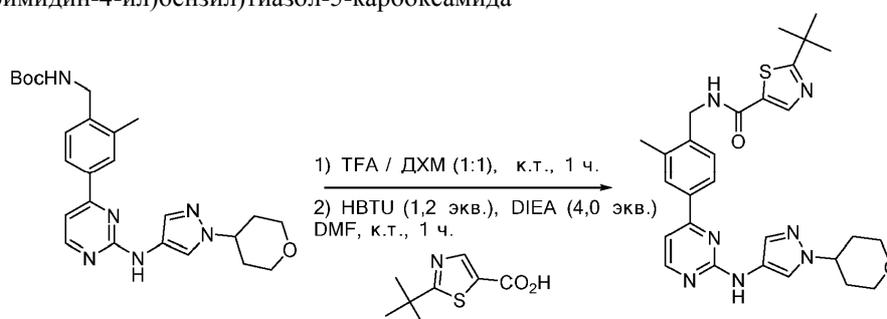
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,28 (с, 1Н), 7,16 (с, 1Н), 4,29-4,21 (м, 1Н), 4,06-4,02 (м, 2Н), 3,58-3,52 (м, 2Н), 2,02-1,96 (м, 4Н).

Получение трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/2 до 1/1) для получения продукта трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде бледно-желтого твердого вещества (75 мг, выход: 33%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 468,1.

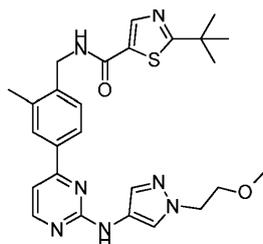
Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида в виде бледно-желтого твердого вещества (32 мг, выход: 36%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 532,0. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 98%).

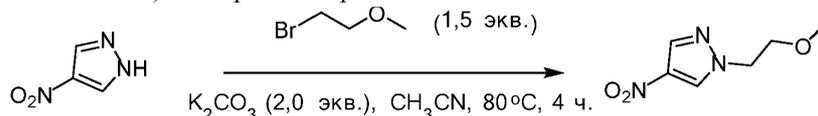
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,52 (с, 1Н), 9,11 (т, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,46 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 4,8 Гц, 1Н), 4,50 (д, J = 6,0 Гц, 2Н), 4,39-4,37 (м, 1Н), 3,97-3,94 (м, 2Н), 3,48-3,46 (м, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,00-1,90 (м, 4Н), 1,39 (с, 9Н).

Пример 39. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-39)



I-39

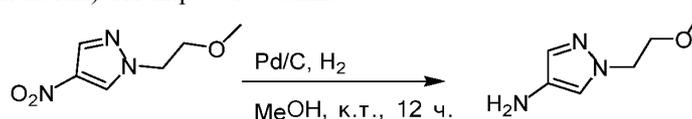
Синтез 1-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1Н-пиразола



К смеси 4-нитро-1Н-пиразола (113 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (138 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (276 мг, 2 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После разбавления с помощью EtOAc (100 мл), смесь промывали водой (50 мл $\times 2$). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 10:1) для получения 1-(2-метоксиэтил)-4-нитро-1Н-пиразола (170 мг, выход: 100%) в виде бесцветного масла. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 172,1.

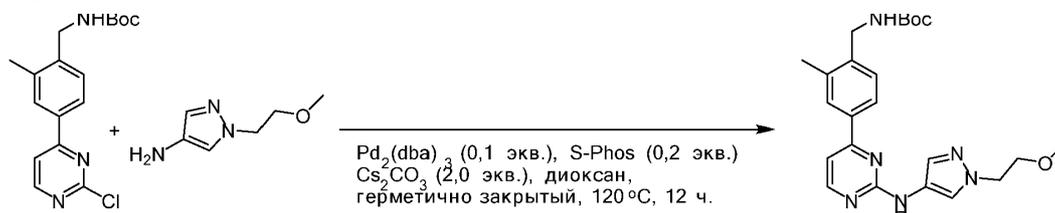
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,23 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 4,31 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H).

Синтез 1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амина



Синтез 1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амина являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата. Соединение 1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-амин (140 мг, выход: 100%) получали в виде красного масла. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 142,1.

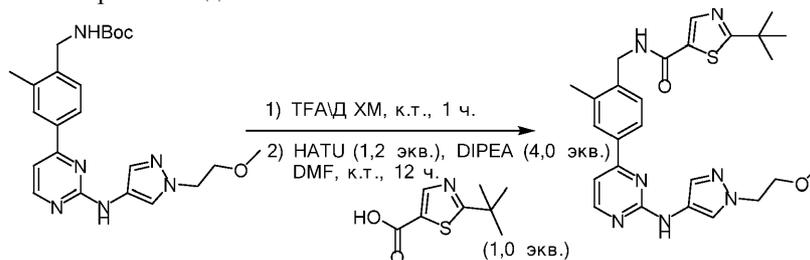
Синтез трет-бутил-4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбата



Синтез трет-бутил-4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбата. Смесь концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения трет-бутил-4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбата (160 мг, выход: 90%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 439,3.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,41 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 4,87 (уш, 1H), 4,37 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,29 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,78 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамида

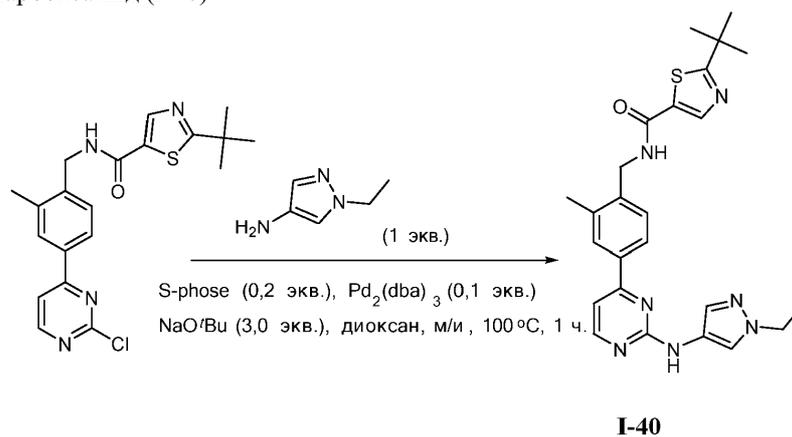


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-

метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (55 мг, выход: 27%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 506,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,09 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,28 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

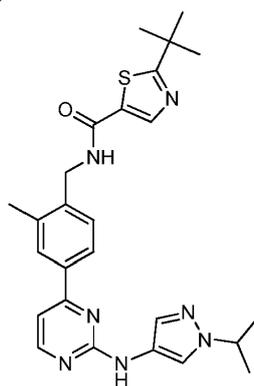
Пример 40. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-40)



Смесь 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (100 мг, 0,25 ммоль), 1-этил-1H-пиразол-4-амина (28 мг, 0,25 ммоль), t-BuONa (72 мг, 0,75 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27 мг, 0,03 ммоль), S-Phos (25 мг, 0,06 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана нагревали при 100°C в течение 1 ч под микроволновым излучением и азотом. После охлаждения до к.т. и разбавления с помощью EtOAc (120 мл) смесь промывали водой (60 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/20) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход: 44%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 476,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,43 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,92-7,84 (м, 3H), 7,56 (с, 1H), 7,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99 (м, 1H), 6,05 (уш, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,17 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,52 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример 41. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-41)

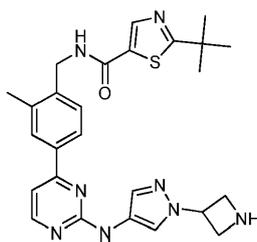


I-41

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 37, за исключением того, что 1-изопропил-1H-пиразол-4-амин заменяли на 1-этил-1H-пиразол-4-амин. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (45 мг, выход: 55%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 490,2.

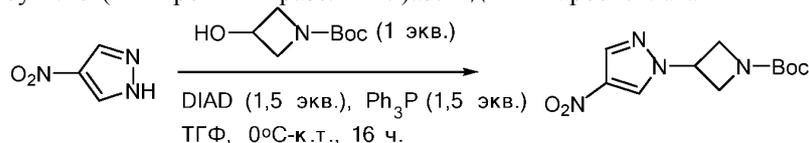
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,52-4,48 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,52 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,46 (с, 9H).

Пример 42. N-(4-(2-((1-(Азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-42)



I-42

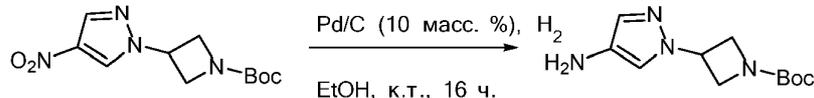
Синтез трет-бутил-3-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата



DIAD (3,92 мл, 19,9 ммоль, 1,5 экв.) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 4-нитро-1Н-пиразола (1,5 г, 13,27 ммоль), 1-Вос-3-гидроксиазетидина (2,3 г, 13,27 ммоль, 1 экв.) и трифенилфосфина (5,22 г, 19,9 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (30 мл), помещенному на ледяную баню под N_2 . Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, оставляли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. После разбавления с помощью ЕА (100 мл) смесь промывали водой (40 мл), раствором соли (30 мл \times 2). Объединенный органический слой высушивали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/ЕтОАс = 1/10) для получения трет-бутил-3-(4-нитро-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата в виде светло-желтого твердого вещества (3 г, выход: 85%). ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 213,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 8,28 (с, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 5,07-5,04 (м, 1Н), 4,44-4,40 (м, 2Н), 4,34-4,30 (м, 2Н), 1,47 (с, 9Н).

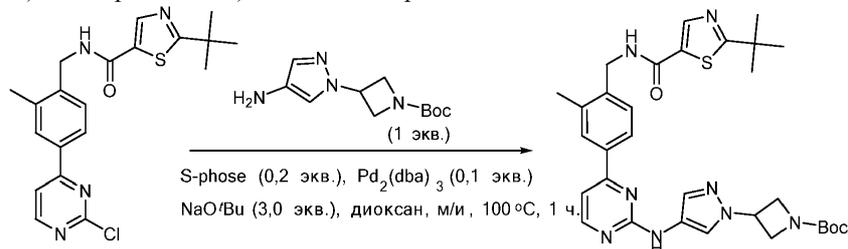
Синтез трет-бутил-3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1Н-пиразол-1-карбоксилата. Получали трет-бутил-3-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (1 г, выход: 95%) в виде пурпурно-красного твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 183,1.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,22 (с, 1Н), 7,14 (с, 1Н), 4,93-4,89 (м, 1Н), 4,35-4,31 (м, 2Н), 4,25-4,22 (м, 2Н), 2,94 (уш, 2Н), 1,45 (с, 9Н).

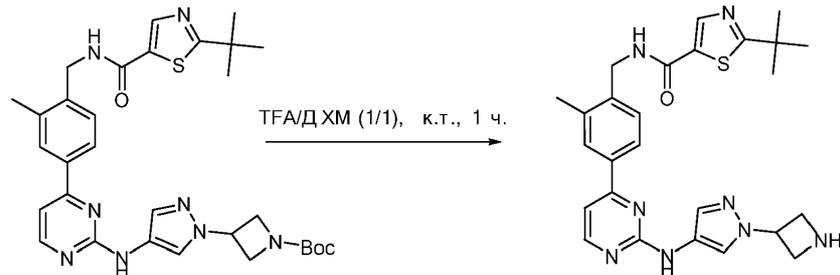
Синтез трет-бутил-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью (MeOH/ДХМ=1/20) для получения трет-бутил-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, выход: 69%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 603,2.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,12 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,10 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 6,11-6,09 (м, 1Н), 5,08-5,01 (м, 1Н), 4,68 (д, J = 5,2 Гц, 2Н), 4,42-4,33 (м, 4Н), 2,46 (с, 3Н), 1,56 (с, 9Н), 1,45 (с, 9Н).

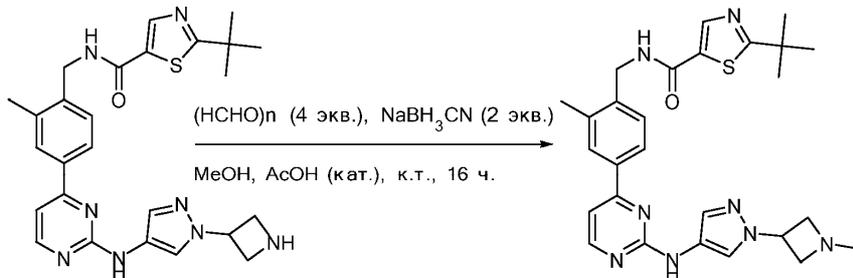
Синтез N-(4-(2-((1-(азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид



К раствору трет-бутил-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-((1-(азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (125 мг, выход: 100%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 503,1. ВЭЖХ: (214 нм: 97,49%, 254 нм: 98,23%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,45-5,37 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,57-4,54 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 43. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-43)

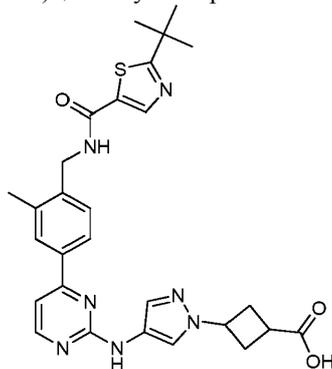


I-43

К раствору N-(4-(2-((1-(азетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (95 мг, 0,189 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли параформальдегид (24 мг, 0,757 ммоль, 4 экв.), NaBH₃CN (24 мг, 0,378 ммоль, 2 экв.) и AcOH (кат.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После разбавления с помощью EtOAc (80 мл), смесь промывали водой (20 мл), высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/ДХМ=1/15) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход: 43%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 517,3. ВЭЖХ: (214 нм: 97,38%, 254 нм: 97,27%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,41 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,02-4,95 (м, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,47 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 44. Получение 3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклобутанкарбоновой кислоты (I-44)



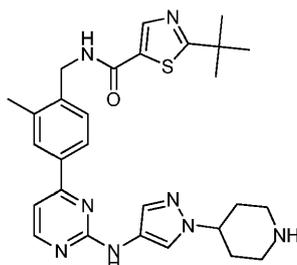
I-44

Синтез 3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-

ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбоновой кислоты являлся таким же, как и в случае примера 37, начиная с метил-3-гидроксициклобутанкарбоксилата. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 3-(4-((4-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклобутанкарбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества (25 мг, выход: 12%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 546,1.

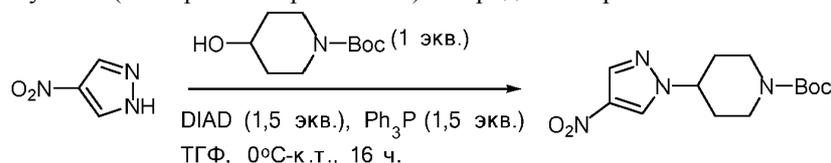
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,35 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,52-5,47 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 45. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-45)



I-45

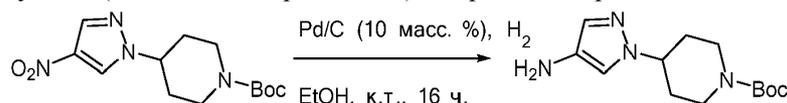
Синтез трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью (петролейный эфир/EtOAc = 1/10) для получения трет-бутил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде светлого желтого твердого вещества (3,2 г, выход: 84%). ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 241,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 2,93-2,87 (м, 2H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

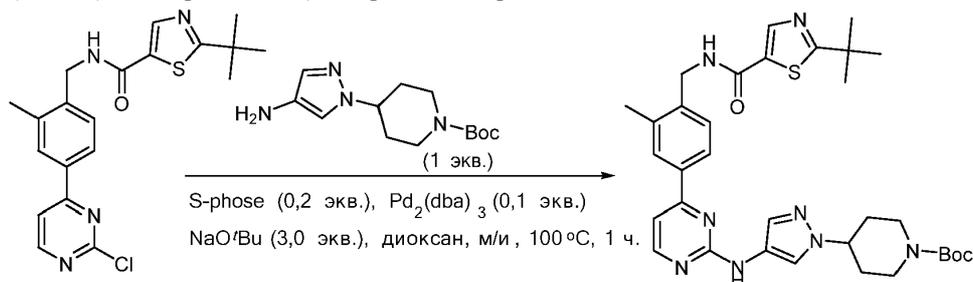
Синтез трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата. Получали трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,6 г, выход: 95%) в виде пурпурного масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 267,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,16 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 5,00-4,94 (м, 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

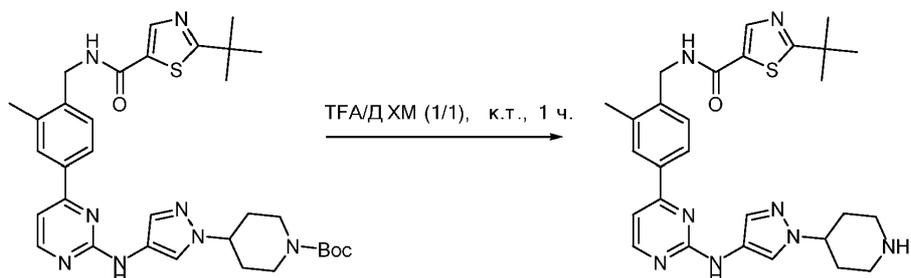
Синтез трет-бутил-4-(4-((4-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-4-(4-((4-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиридин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем помощью (MeOH/ДХМ=1/25) для получения трет-бутил-4-

(4-((4-(4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пирозол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, выход: 84%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 631,2.

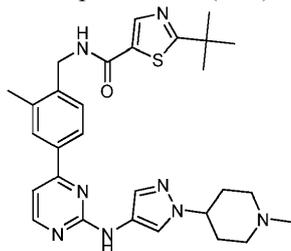
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 42. Очищали посредством преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (220 мг, выход: 95%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 531,0. ВЭЖХ: (214 нм: 99,77%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,57-4,50 (м, 1H), 3,59-3,56 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,38-2,23 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

Пример 46. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-46)

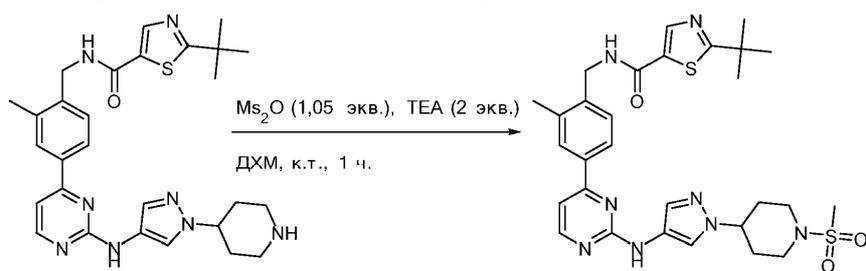


I-46

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 43. Очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/ДХМ=1/15) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (20 мг, выход: 55%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 545,2. ВЭЖХ: (214 нм: 99,51%, 254 нм: 98,97%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,31-2,26 (м, 2H), 2,19-2,07 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Пример 47. Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-47)



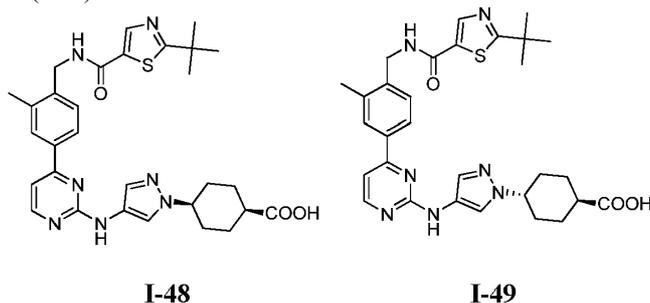
I-47

К раствору 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пиперидин-4-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (63 мг, 0,119 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли Ms₂O (22 мг, 0,125 ммоль, 1,05 экв.) и TEA (24 мг, 0,238 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

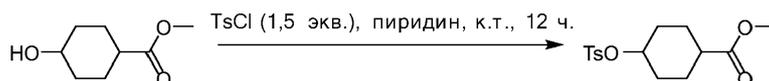
После разбавления с помощью ДХМ (80 мл) смесь промывали раствором соли (30 мл), высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (MeOH/ДХМ=1/20) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пириимидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (30 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 609,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,12 (уш, 1H), 4,68 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,30-4,23 (м, 1H), 3,93-3,89 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 2H), 2,84 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,32-2,27 (м, 2H), 2,23-2,13 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Пример 48. цис-4-(4-((4-(4-((2-(трет-Бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пириимидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота (I-48) и транс-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пириимидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота (I-49)

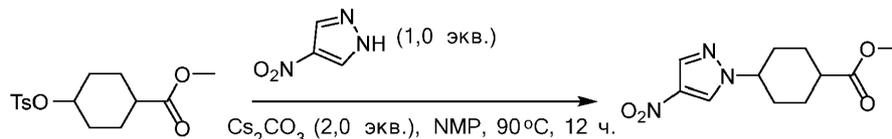


Синтез метил-4-(тозилокси)циклогексанкарбоксилата



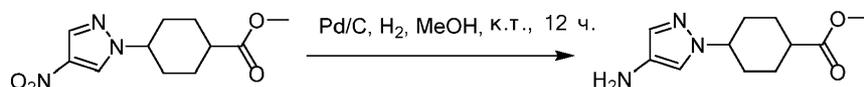
К смеси метил-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (172 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли TsCl (285 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После разбавления с помощью EtOAc (100 мл), смесь промывали с помощью HCl (1N, 50 мл), воды (50 мл). Органический слой высушивали и концентрировали для получения метил-4-(тозилокси)циклогексанкарбоксилата (326 мг, выход: 100%) в виде бесцветного масла и применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+Na)⁺: 355,1.

Синтез метил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата



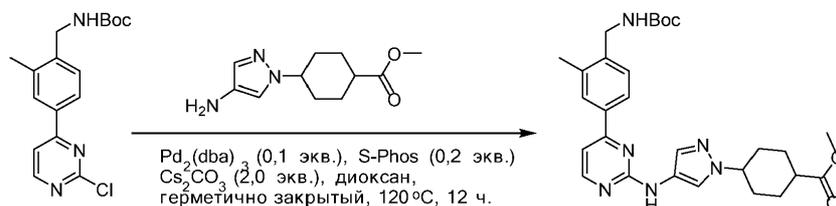
Синтез метил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата являлся таким же, как и в случае 2-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)этанола. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 3:1) для получения метил-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (110 мг, выход: 49%) в виде бесцветного масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 254,1.

Синтез метил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата



Синтез метил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата. Катализатор отфильтровывали и концентрировали получаемый фильтрат для получения целевого соединения метил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (93 мг, выход: 97%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 224,1.

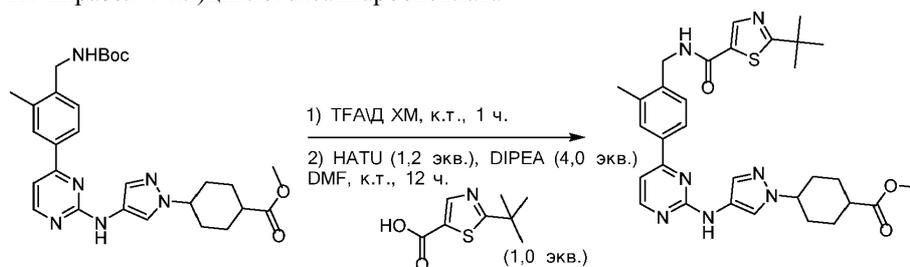
Синтез метил-4-(4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пириимидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата



Синтез метил-4-(4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения метил-4-(4-((4-(4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (94 мг, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,2.

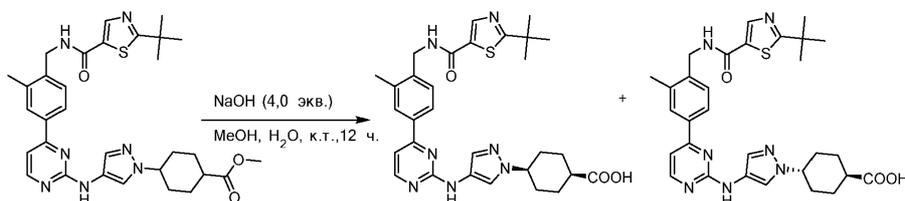
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,07-7,06 (м, 1H), 6,96-6,95 (м, 1H), 4,79 (уш, 1H), 4,37 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,32-2,17 (м, 3H), 2,10-1,99 (м, 3H), 1,76-1,69 (м, 3H), 1,47 (с, 9H).

Синтез метил-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата



Синтез метил-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения метил-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (40 мг, выход: 38%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 588,3.

Синтез цис-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты и транс-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты



К смеси метил-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл/H₂O (1 мл) добавляли NaOH (11 мг, 0,28 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После того как ее концентрировали и разбавляли водой (5 мл), смесь подкисляли до pH 5 с помощью HCl (1N), осадок собирали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения цис-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (9 мг, выход: 23%) и транс-4-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (13 мг, выход: 33%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 574,2.

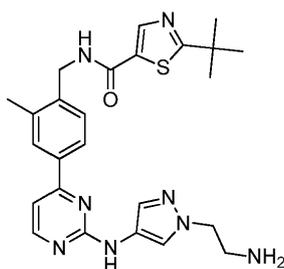
цис-4-(4-((4-(4-((2-(трет-Бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,29 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,80-7,78 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,01 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,14-4,05 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,24-2,19 (м, 2H), 2,04-1,91 (м, 4H), 1,70-1,62 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

транс-4-(4-((4-(4-((2-(трет-Бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

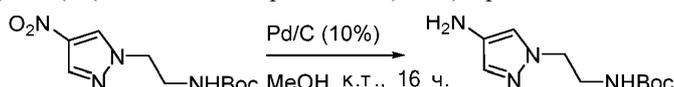
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,07-4,00 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 4H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,63-1,53 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Пример 49. N-(4-(2-((1-(2-аминоэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (1-50)



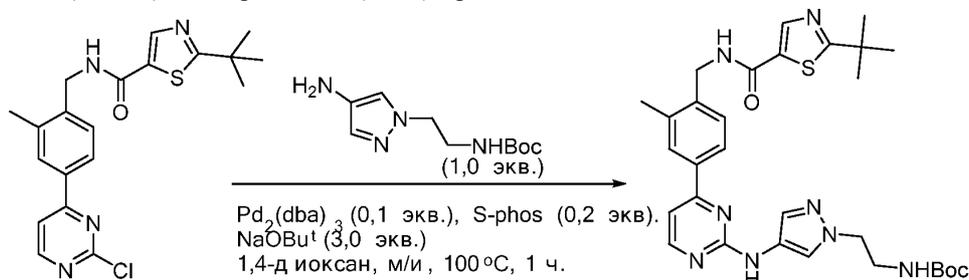
I-50

Получение трет-бутил-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата



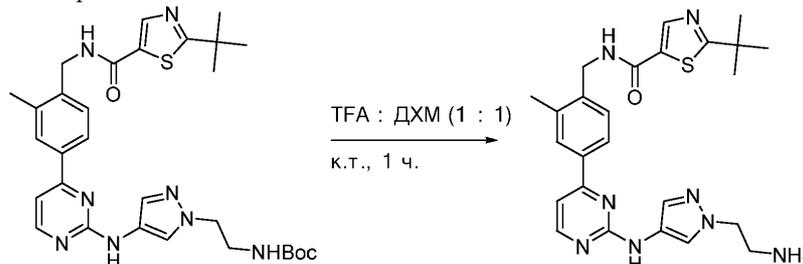
Синтез трет-бутил-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата. Неочищенный продукт (470 мг, выход: 98%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 227,1.

Получение трет-бутил-(2-(4-((4-(4-((2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата



Синтез трет-бутил-(2-(4-((4-(4-((2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-(2-(4-((4-(4-((2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата в виде белого твердого вещества (62 мг, выход: 53%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 591,2.

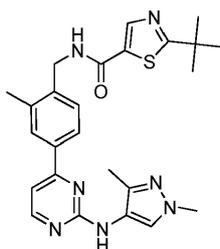
Получение N-(4-(2-((1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамид



Смесь трет-бутил-(2-(4-((4-(4-((2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)этил)карбамата (78 мг, 0,13 ммоль) в TFA/ДХМ (10 мл, 1:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-((1-(2-аминоэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(tert-бутил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (36 мг, выход: 56%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

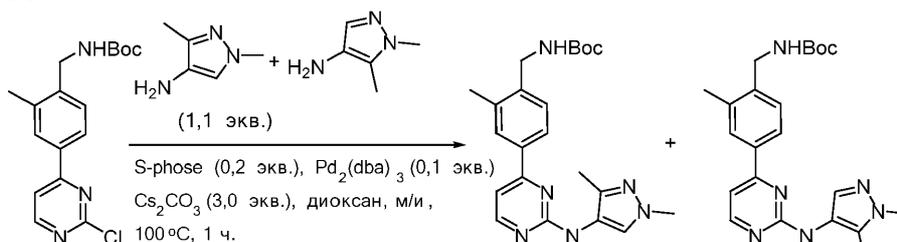
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,44 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,44 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 50. 2-(tert-Бутил)-N-(4-(2-((1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-51)



I-51

Получение трет-бутил-4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата и трет-бутил-4-(2-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Получаемый продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир/EtOAc = от 5:1 до 1:2) для получения трет-бутил-4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (116 мг) и трет-бутил-4-(2-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (218 мг, выход: 86%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 409,3.

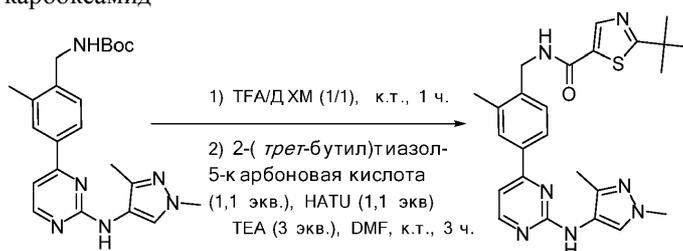
трет-Бутил-4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,37 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,38 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

трет-Бутил-4-(2-((1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат:

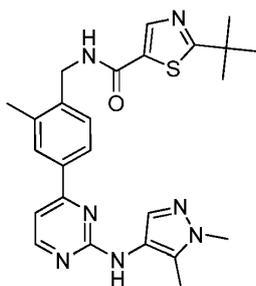
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,37 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,36 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Получение 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Получаемый продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (88 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 476,3.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,76 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,88-7,83 (м, 3H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,43 (д, J = 7, Гц, 1H), 7,07 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

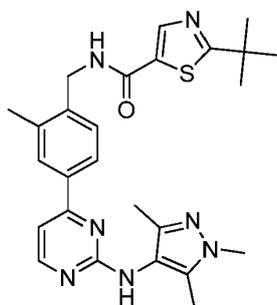


I-52

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 50. Получаемый продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (135 мг, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 476,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,35 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (уш, 1H), 6,99 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,80 (уш, 1H), 4,61 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,73 (с, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,44 (с, 9H).

Пример 52. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-53)

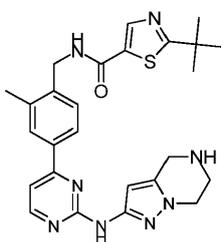


I-53

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 50, начиная с 1,3,5-триметил-1H-пиразол-4-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения желтого твердого вещества (15 мг, выход: 25%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 490,2. ВЭЖХ: (214 нм: 98,13%, 254 нм: 97,13%).

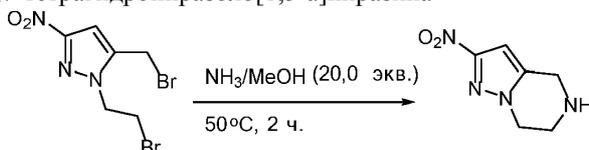
¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,14-8,12 (м, 2H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,27 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,62 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

Пример 53. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-54)



I-54

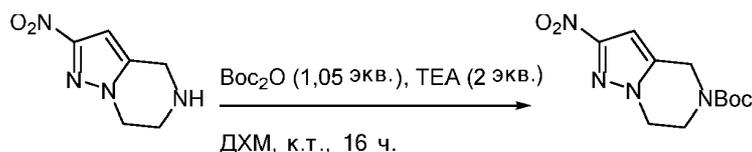
Синтез 2-нитро-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиразина



Смесь 1-(2-бромэтил)-5-(бромметил)-3-нитро-1H-пиразола (625 мг, 2 ммоль) и аммиака в метаноле (5,73 мл, 40 ммоль, 20 экв.) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 50°C в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с

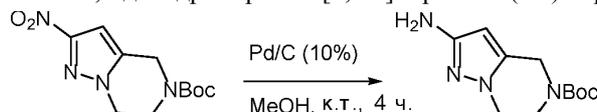
силикагелем (MeOH/ДХМ=1/20) для получения 2-нитро-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазина в виде белого твердого вещества (270 мг, выход: 80%).

Синтез трет-бутил-2-нитро-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата



К раствору 2-нитро-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазина (270 мг, 1,61 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Boc_2O (368 мг, 1,69 ммоль, 1,05 экв.) и ТЕА (324 мг, 3,2 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После разбавления с помощью ДХМ (20 мл), смесь промывали водой (40 мл) и раствором соли (20 мл). Органический слой высушивали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/ЕтОАс = 1/3) для получения трет-бутил-2-нитро-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (380 мг, выход: 88%).

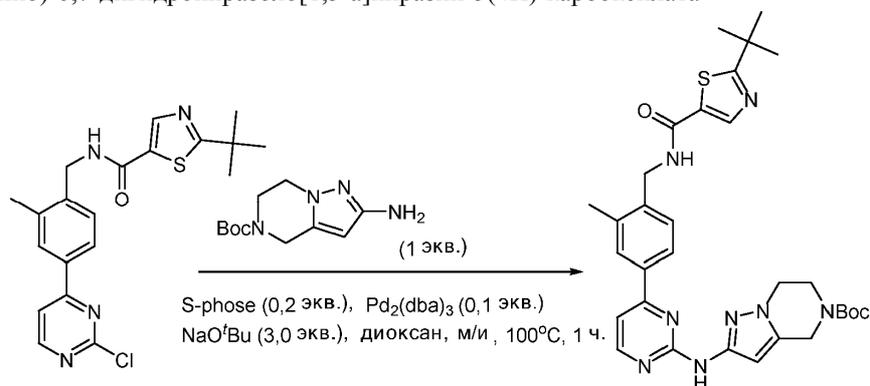
Синтез трет-бутил-2-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата



К раствору трет-бутил-2-нитро-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата (380 мг, 1,42 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли Pd/C (38 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч под атмосферой H_2 (давление баллона). Смесь отфильтровали сквозь целит. Фильтрат концентрировали для получения трет-бутил-2-амино-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (330 мг, выход: 90%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,41 (с, 1Н), 4,53 (с, 2Н), 3,95 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 3,83 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 3,60 (с, 2Н), 1,48 (с, 9Н).

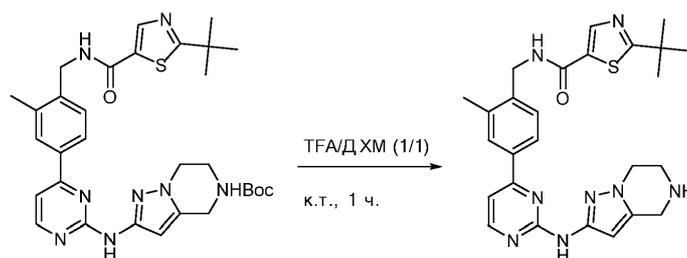
Синтез трет-бутил-2-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата



Синтез трет-бутил-2-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Получали трет-бутил-2-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилат (140 мг, выход: 60%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,77 (с, 1Н), 9,11 (т, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 8,47 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,96 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,33 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 4,50 (д, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 3,98 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 3,82 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 1,44 (с, 9Н), 1,39 (с, 9Н).

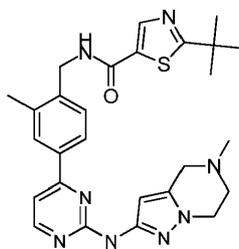
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамидо



К раствору трет-бутил-2-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-5(4Н)-карбоксилата (120 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли TFA (1,5 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Неочищенный продукт растворяли в воде и доводили pH до 7-8 с помощью $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$. Затем образовавшееся твердое вещество отфильтровывали для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (70 мг, выход: 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 502,8. ВЭЖХ: (214 нм: 97,70%, 254 нм: 96,52%).

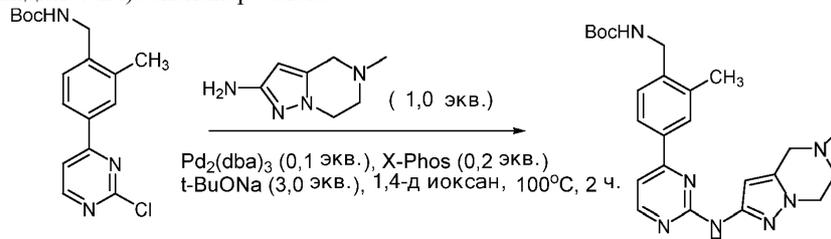
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,66 (с, 1H), 9,11 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,44-8,33 (м, 2H), 7,97-7,96 (м, 2H), 7,39-7,31 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,89-3,87 (м, 4H), 3,10-3,08 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 54. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-55)



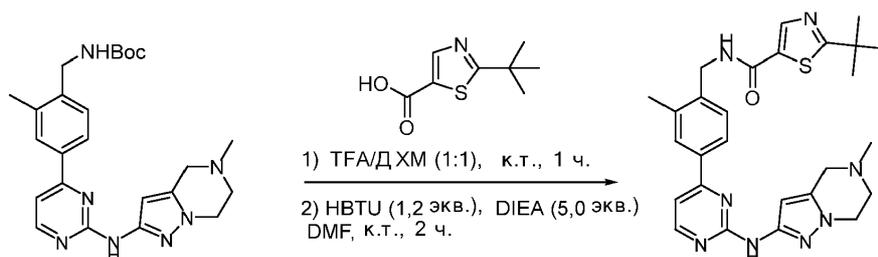
I-55

Получение трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/20) для получения продукта трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход: 37%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 449,9.

Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид

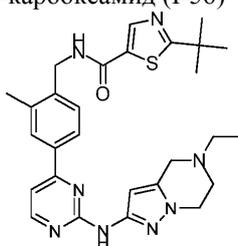


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1.

Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (31 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 516,9. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 96%).

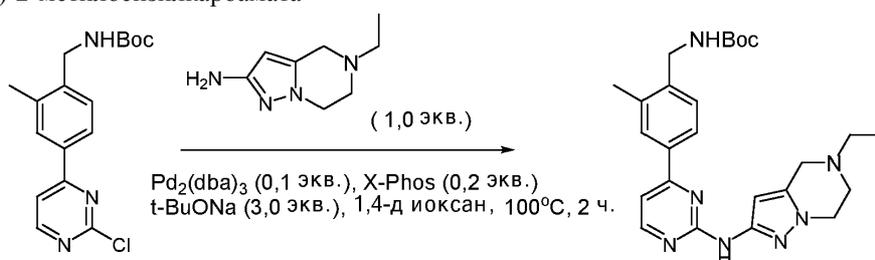
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,69 (с, 1H), 9,11 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,49 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,96 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,57 (с, 2H), 2,82 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 55. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-56)



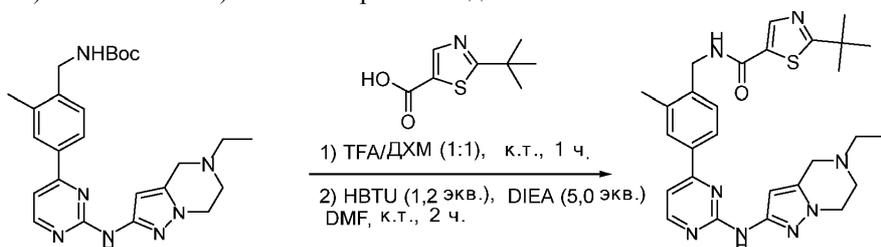
I-56

Получение трет-бутил-4-(2-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбата



Смесь трет-бутил-4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбата (100 мг, 0,30 ммоль), 5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-амина (50 мг, 0,30 ммоль), t-BuONa (86 мг, 0,90 ммоль), Pd₂(dba)₃ (27 мг, 0,03 ммоль), X-Phos (28 мг, 0,06 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана нагревали при 100°C в течение 2 ч под азотом. После охлаждения до к.т. и разбавления с помощью EtOAc (120 мл) смесь промывали водой (60 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/20) для получения указанного в названии продукта в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход: 29%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 464,0.

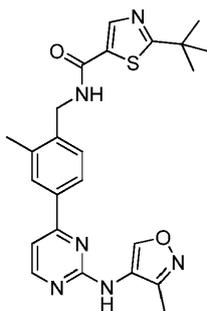
Получение 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (15 мг, выход: 36%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 530,9. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

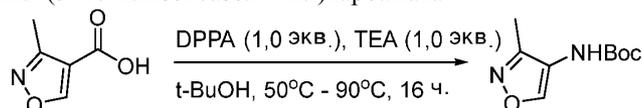
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,69 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,50 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,96 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H), 2,87 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,56 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,39 (с, 9H), 1,07 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 56. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-57)



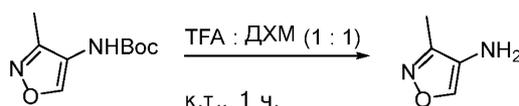
I-57

Получение трет-бутил-(3-метилизоксазол-4-ил)карбамата



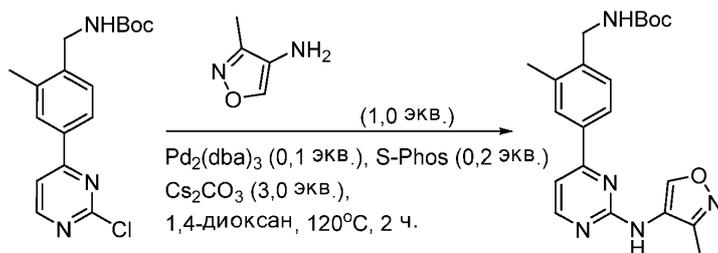
Дифенилфосфоразидат (642 мг, 2,34 ммоль) и ТЕА (236 мг, 2,34 ммоль) добавляли к раствору 3-метилизоксазол-4-карбоновой кислоты (300 мг, 2,34 ммоль) в трет-бутаноле (10 мл) при 50°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:4) для получения трет-бутил-(3-метилизоксазол-4-ил)карбамата (412 мг, выход: 66%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 199,1.

Получение 3-метилизоксазол-4-амина



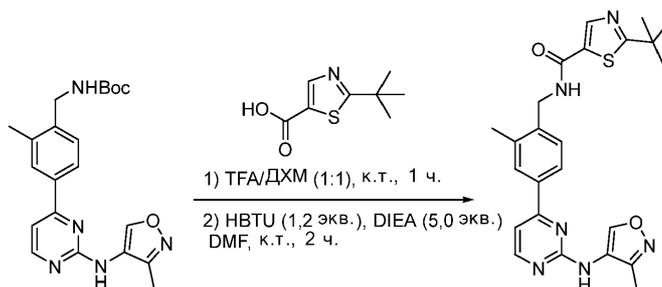
Смесь трет-бутил-(3-метилизоксазол-4-ил)карбамата (150 мг, 0,75 ммоль) в TFA/ДХМ (10 мл, 1:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После того как ее концентрировали, остаток растворяли в ДХМ (20 мл) и добавляли твердый K₂CO₃ (1 г). Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали для получения неочищенного указанного в названии продукта (96 мг, выход: 93%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

Получение трет-бутил-2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:2) для получения трет-бутил-2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (234 мг, выход: 59%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 396,1.

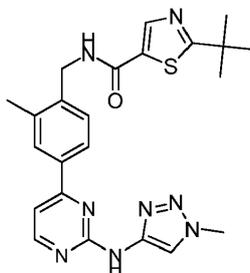
Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((3-метилизоксазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (54 мг, выход: 59%). ЭРИ-МС: (M+H)⁺:463,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,95 (с, 1H), 8,36 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).

Пример 57. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамид (I-58)

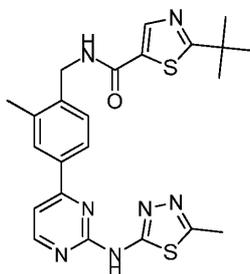


I-58

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 56, начиная с 1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения желтого твердого вещества (35 мг, выход: 25%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 463,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,25 (с, 1H), 9,11-9,08 (м, 1H), 8,54 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 2H), 4,50 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 58. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамид (I-59)

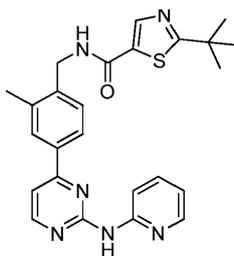


I-59

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 56, начиная с 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амина. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (100 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 479,9. ВЭЖХ: (214 нм: 93%, 254 нм: 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,16 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,63 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,51 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Пример 59. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-(пиридин-2-иламино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамид. (I-60)

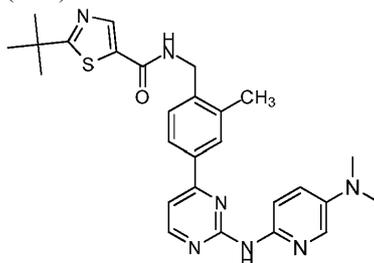


I-60

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(пиридин-2-иламино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 56, начиная с пиридин-2-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(пиридин-2-иламино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (17 мг, выход: 53%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 459,3. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,76 (с, 1H), 9,12 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (дд, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,50 (д, J = 4,2 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,00 (дд, J = 4,2, 1,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 60. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((5-(диметиламино)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-61)

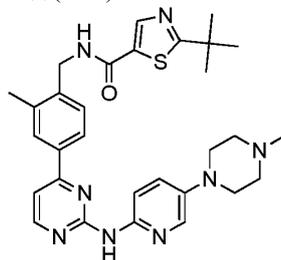


I-61

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5-(диметиламино)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 56. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5-(диметиламино)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (39 мг, выход: 78%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 502,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,45 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,15 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 9,2, 3,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,48 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 61. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-62)



I-62

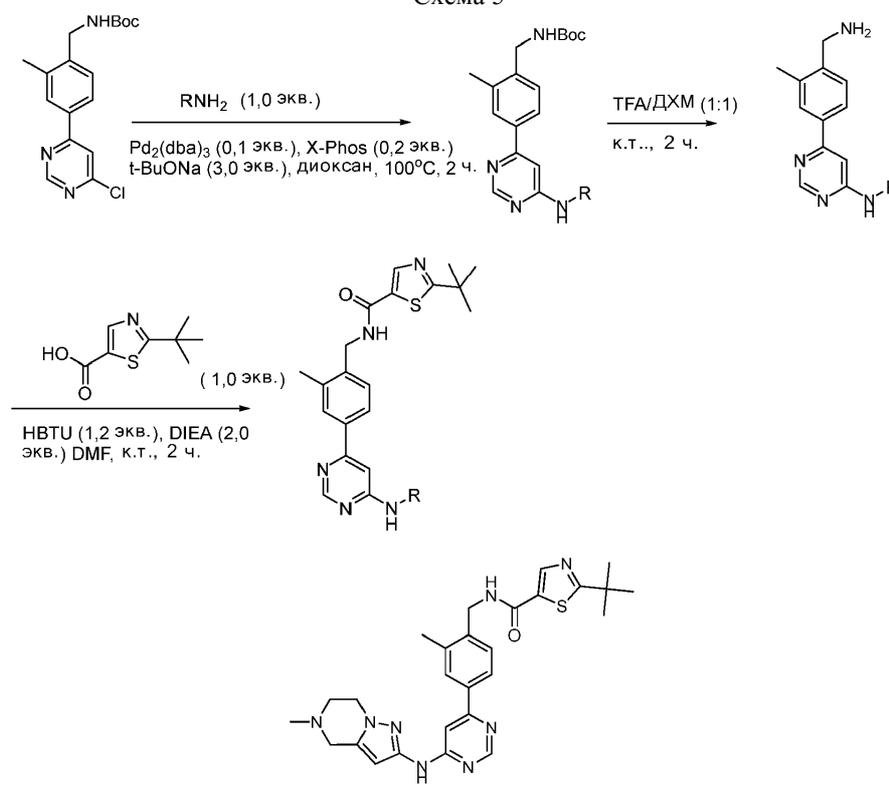
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 56, начиная с 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (18 мг, выход: 17%). ЭРИ-МС: (M+H)⁺: 557,0. ВЭЖХ: (214 нм: 89%, 254 нм: 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,40 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,01-7,97 (м,

2H), 7,78 (с, 1H), 7,76 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,41 (уш, 1H), 4,57 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 4,0 Гц, 4H), 2,54 (т, J = 4,4 Гц, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,29 (с, 3H), 1,37 (с, 9H).

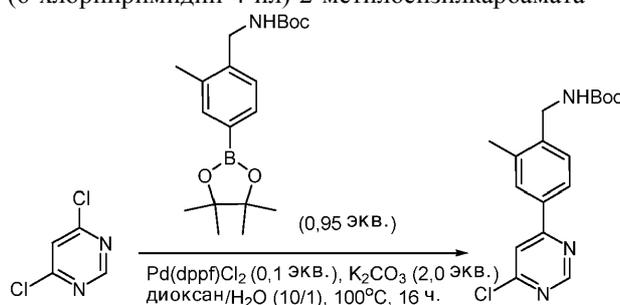
Пример 62. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-63)

Схема 5



I-63

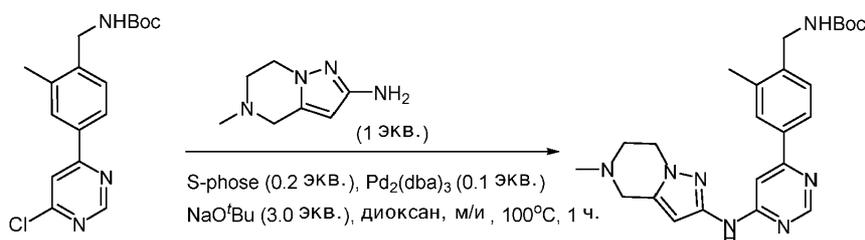
Синтез трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата в примере 1, за исключением того, что 4,6-дихлорпиримидин заменяли на 2,4-дихлорпиримидин. Получали трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат (327 мг, выход: 48%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 333,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (уш, 1H), 4,38 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

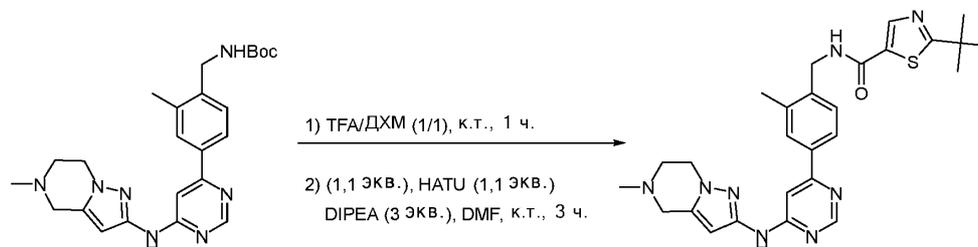
Синтез трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино)

пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в примере 1, за исключением того, что бициклический амин, показанный выше, заменяли на 1-метилпиразол-4-амин, а трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат заменяли на трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат. Получали трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамат (40 мг, выход: 15%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 450,1.

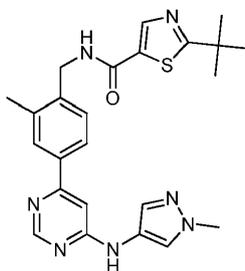
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в примере 1, за исключением того, что трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамат заменяли на трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамат. Получали 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (20 мг, выход: 43%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 516,8. ВЭЖХ: (214 нм: 99,33%, 254 нм: 97,39%).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,48 (с, 1Н), 8,13 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,15 (с, 1Н), 4,49 (с, 2Н), 4,01 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 2,87 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,40 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 1,35 (с, 9Н).

Пример 63. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-64)

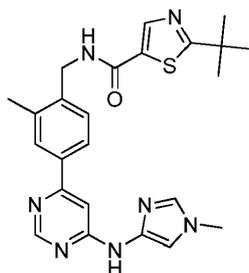


I-64

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 62. Получали 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (50 мг, выход: 48%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 461,9. ВЭЖХ: (214 нм: 99,47%, 254 нм: 99,16%).

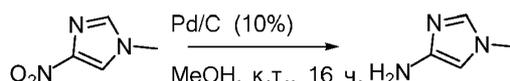
¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,60 (с, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 1,47 (с, 9Н).

Пример 64. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-65)



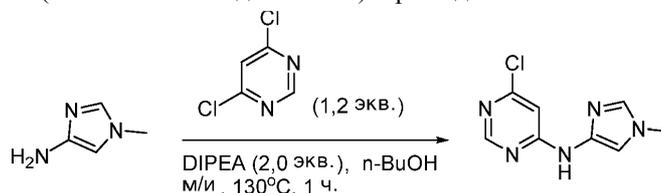
I-65

Получение 1-метил-1H-имидазол-4-амина



К раствору 1-метил-4-нитро-1H-имидазола (500 мг, 3,94 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (50 мг). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч под атмосферой водорода. Затем смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (340 мг, выход: 89%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 98,1.

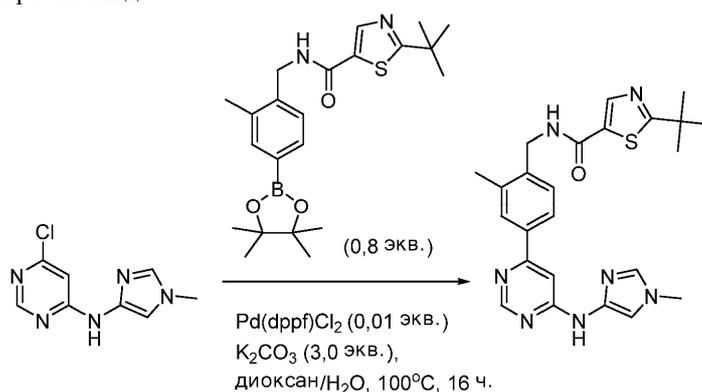
Получение 6-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4-амина



К раствору 1-метил-1H-имидазол-4-амина (80 мг, 0,80 ммоль) в n-BuOH (4 мл) добавляли 4,6-дихлорпиримидин (140 мг, 0,96 ммоль) и DIPEA (205 мг, 1,60 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 1 ч под микроволновым излучением. После удаления раствора остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2:1) для получения соединения 6-хлор-N-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)пиримидин-4-амина (70 мг, выход: 41%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 210,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,51 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 3,73 (с, 3H).

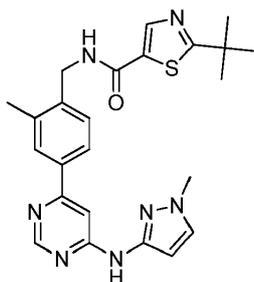
Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход: 26%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 462,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,50 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,64 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,74 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 65. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-пирозол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксимид (I-66)

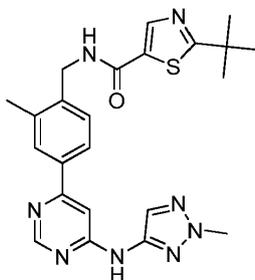


I-66

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 62, начиная с 1-метил-1Н-пиразол-3-амина. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью петролейного эфира/EtOAc (1/4) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (48 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+)⁺: 462,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,56 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,74 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 4,57(с, 2H), 3,82 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,43 (с, 9H).

Пример 66. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (I-67)

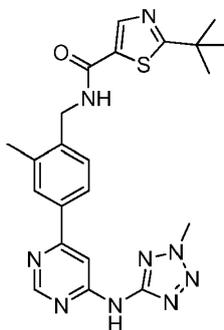


I-67

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 62, начиная с 2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения желтого твердого вещества (47 мг, выход: 41%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 463,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,36 (с, 1H), 9,09 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 2H), 4,50 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,10 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Пример 67. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида (I-68)



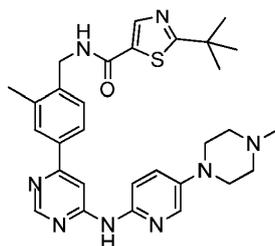
I-68

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 62, начиная с 2-метил-2Н-тетразол-5-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения желтого твердого вещества (7 мг, выход: 11%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 464,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,01 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,49 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,34 (с, 3H),

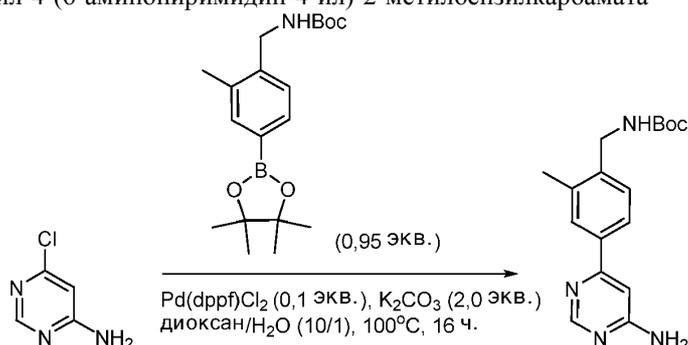
2,41 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Пример 68. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-69)



I-69

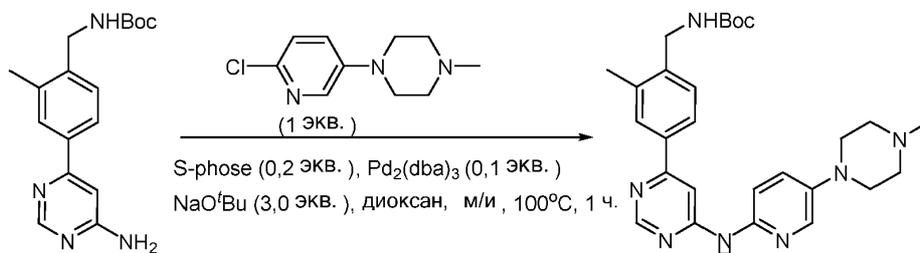
Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Получали трет-бутил-4-(6-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамат (170 мг, выход: 52%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 315,1.

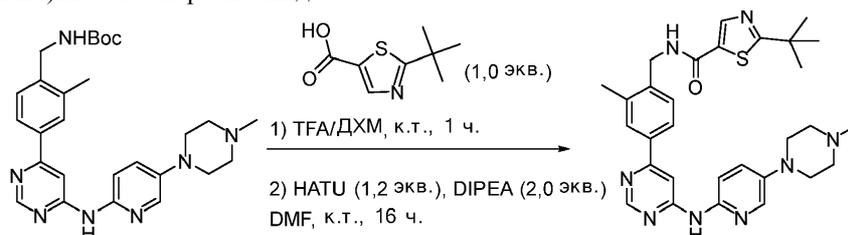
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,66 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,95 (уш, 2H), 4,78 (уш, 1H), 4,36 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Получали трет-бутил-2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамат (30 мг, выход: 21%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 490,1.

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид

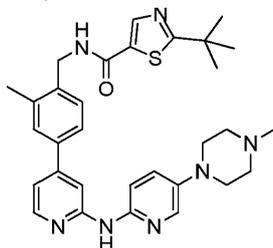


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)

тиазол-5-карбоамида в виде белого твердого вещества (28 мг, выход: 39%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 556,9. ВЭЖХ: (214 нм: 93%, 254 нм: 93%).

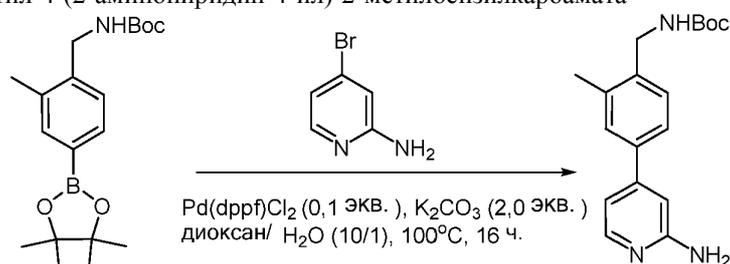
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,53 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,95 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 8,8, 3,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,12 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 3,55 (т, J = 5,2 Гц, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

Пример 69. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоамида (I-70)



I-70

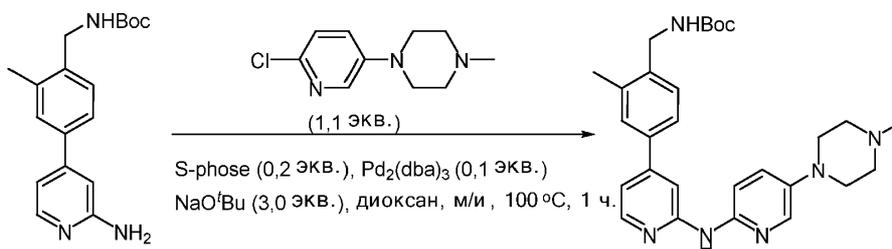
Синтез трет-бутил-4-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



К раствору трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (347 мг, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H₂O (1 мл), добавляли 4-бромпиридин-2-амин (172 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.DCM (81 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (276 мг, 2,0 ммоль) под N₂. Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью H₂O (20 мл) и экстрагировали с помощью EA (60 мл ×2). Органические слои собирали, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = от 4:1 до 2:1) для получения трет-бутил-4-(2-аминопиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (210 мг, выход: 65%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 314,1.

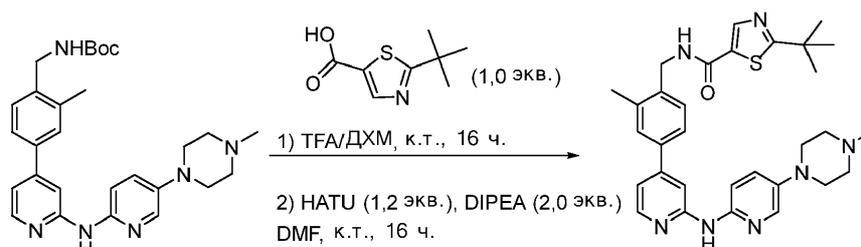
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,09 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 7,40-7,38 (м, 2H), 7,32 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,87 (дд, J = 5,6, 1,2 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,76 (уш, 1H), 4,62 (уш, 2H), 4,36 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Получали трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензилкарбамат (75 мг, выход: 51%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 489,1.

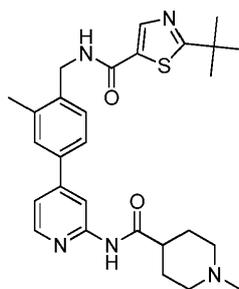
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоамида



Смесь трет-бутил-2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензилкарбамата (123 мг, 0,25 ммоль) в TFA/ДХМ (4 мл, 1:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После концентрирования остаток растворяли в 4 мл DMF и 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновой кислоты (46 мг, 0,25 ммоль), HATU (114 мг, 0,30 ммоль) и добавляли DIPEA (65 мг, 0,50 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 16 ч смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл \times 2). Объединенный органический слой промывали с помощью H₂O (20 мл \times 2), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (61 мг, выход: 43%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 556,3. ВЭЖХ: (214 нм: 99%, 254 нм: 96%).

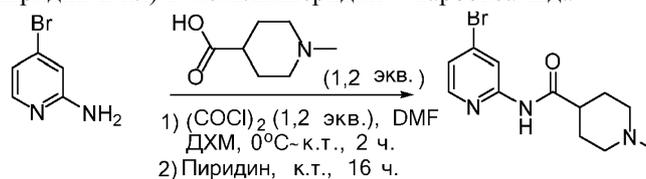
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 8,12 (с, 1H), 8,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 2H), 6,97-6,96 (м, 1H), 4,48 (с, 2H), 3,05 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,51 (т, J = 4,8 Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

Пример 70. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-(1-метилпиперидин-4-карбоксамидо)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид. (I-71)



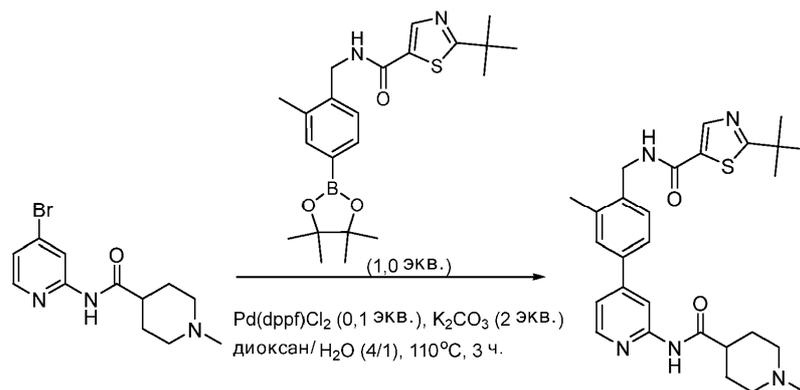
I-71

Синтез N-(4-бромпиридин-2-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид



К раствору 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислоты (207 мг, 1,45 ммоль) и DMF (кат.) в ДХМ (5 мл) добавляли (COCl)₂ (182 мг, 1,45 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем растворитель удаляли. Остаток растворяли в пиридине (5 мл), добавляли 4-бромпиридин-2-амин (207 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 16 ч. После того как раствор удаляли, остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-бромпиридин-2-ил)-1-метилпиперидин-4-карбоксамид (270 мг, выход: 75%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 297,9.

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(1-метилпиперидин-4-карбоксамидо)пиридин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид

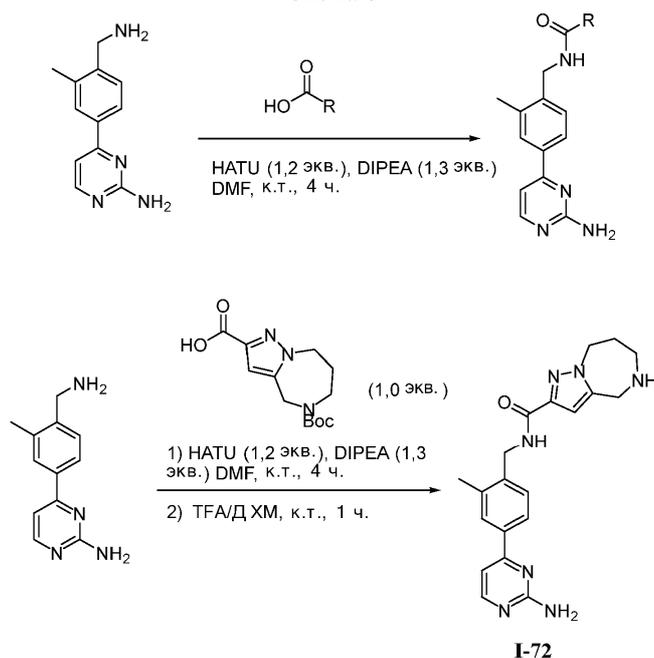


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(1-метилпиперидин-4-карбоксамидо)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамагата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-(1-метилпиперидин-4-карбоксамидо)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (40 мг, выход: 26%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 506,3. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (с, 1H), 8,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,44-7,40 (м, 2H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J = 5,2, 1,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 2,87-2,82 (м, 2H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,02-1,96 (м, 2H), 1,82-1,74 (м, 4H), 1,34 (с, 9H).

Пример 71. Получение N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (I-72)

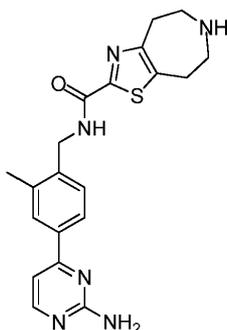
Схема 6



Смесь 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пиримидин-2-амин (56 мг, 0,2 ммоль), 5-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоновой кислоты (44 мг, 0,2 ммоль), HATU (81 мг, 0,24 ммоль) и TEA (34 мг, 2,6 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После разбавления с помощью EtOAc (60 мл), смесь промывали водой (30 мл) и раствором соли (30 мл). Органическую фазу высушивали и концентрировали. Остаток растворяли в ДХМ/TFA (4 мл, 1:1), а смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-карбоксамид (40 мг, выход: 54%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 378,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,47-4,45 (м, 2H), 3,94 (с, 2H), 3,18 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,90-1,88 (м, 2H).

Пример 72. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-тиазоло[4,5-d]азепин-2-карбоксамид (I-73)

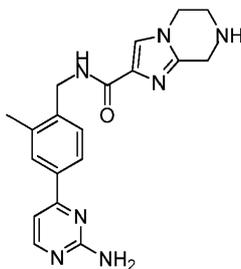


I-73

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиазоло[4,5-d]азепин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 6-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиазоло[4,5-d]азепин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-тиазоло[4,5-d]азепин-2-карбоксамид (40 мг, выход: 55%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 395,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,91-7,84 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,14-2,98 (м, 8H), 2,46 (с, 3H).

Пример 73. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-2-карбоксамид (I-74)

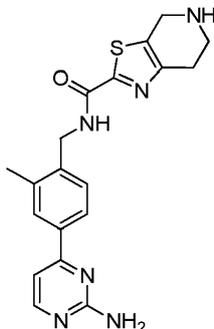


I-74

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пирозин-2-карбоксамид (18 мг, выход: 51%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 364,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,56 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,88 (с, 2H), 3,11 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H).

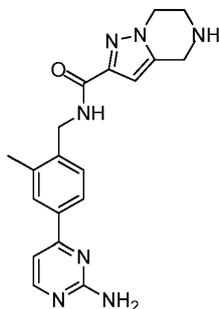
Пример 74. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид (I-75)



Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридин-2-карбоксамид (36 мг, выход: 42%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 381,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,16 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,89 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H).

Пример 75. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-карбоксамид (I-76)

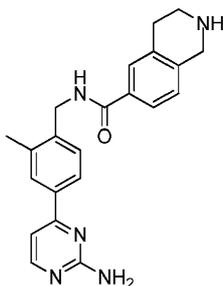


I-76

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-карбоксамид (28 мг, выход: 45%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 364,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,19 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,34-3,33 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 76. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид (I-77)

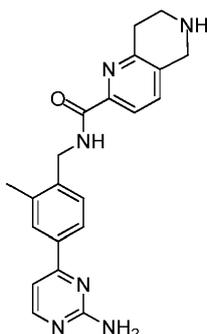


I-77

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбоксамид (38 мг, выход: 47%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 374,2.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,86 (т, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,27 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,83 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,65-7,64 (м, 2H), 7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 2H), 6,64 (с, 2H), 4,48 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,87 (с, 2H), 2,95 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,73 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H).

Пример 77. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамид (I-78)

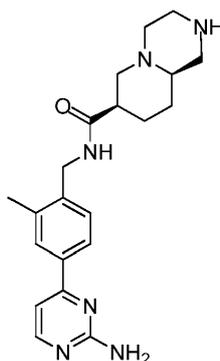


I-78

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 6-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-карбоксамид (15 мг, выход: 23%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 375,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,14 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,91 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 78. (7R,9aR)-N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-7-карбоксамид (I-79)

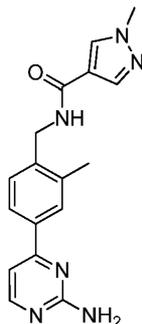


I-79

Синтез (7R,9aR)-N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-7-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с (7R,9aR)-2-(трет-бутоксикарбонил)октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-7-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения (7R,9aR)-N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидро-1H-пиридо[1,2-a]пиазин-7-карбоксамид (43 мг, выход: 52%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 381,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,93-7,88 (м, 2H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,50 (ABк, J = 80,0, 15,2 Гц, 2H), 3,11-2,79 (м, 5H), 2,58-2,57 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,41-2,08 (м, 5H), 1,79-1,22 (м, 3H).

Пример 79. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1-метил-1H-пирозол-4-карбоксамид (I-80)



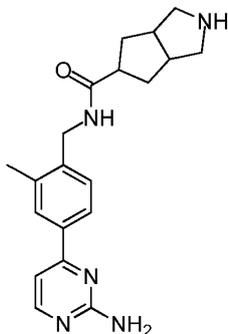
I-80

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1-метил-1H-пирозол-4-карбоксамид являл-

ся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (30 мг, выход: 58%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 323,3. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,15 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (дд, $J = 8,0, 1,2$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,33 (с, 3H).

Пример 80. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид (I-81)

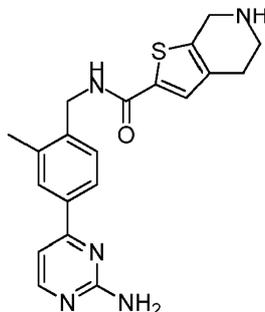


I-81

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-(трет-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-карбоксамид (20 мг, выход: 43%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 352,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,26 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,31-3,19 (м, 1H), 2,94-2,85 (м, 2H), 2,74-2,73 м, 3H), 2,52-2,47 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,05-1,94 (м, 1H), 1,74-1,71 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H).

Пример 81. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (I-82)

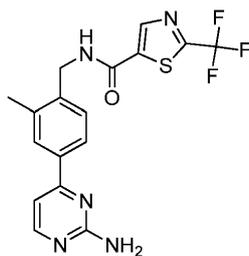


I-82

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 6-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид (40 мг, выход: 50%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 379,9.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,25 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (д, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,08 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,71 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,44 (с, 3H).

Пример 82. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-83)

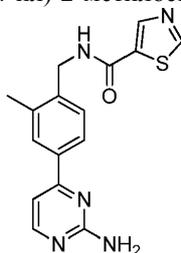


I-83

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-(трифторметил)тиазол-5-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (15 мг, выход: 33%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 394,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,41 (с, 1H), 8,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).

Пример 83. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-84)

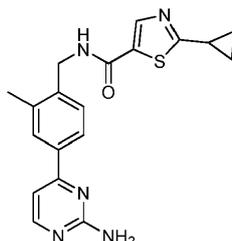


I-84

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с тиазол-5-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (51 мг, выход: 53%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 326,0.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,24 (с, 1H), 9,21 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,67 (с, 2H), 4,50 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H).

Пример 84. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксамид (I-85)

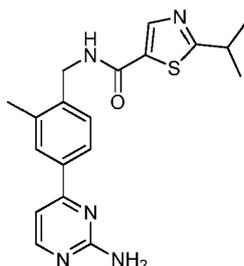


I-85

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-циклопропилтиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-циклопропилтиазол-5-карбоновой кислоты. Получали белое твердое вещество (62 мг, выход: 53%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 366,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 94%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,45-2,41 (м, 4H), 1,25-1,21 (м, 2H), 1,11-1,09 (м, 2H).

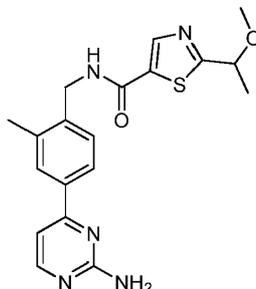
Пример 85. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-изопропилтиазол-5-карбоксамид (I-86)

**I-86**

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-изопропилтиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-изопропилтиазол-5-карбоновой кислоты. Получали N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-изопропилтиазол-5-карбоксамид (70 мг, выход: 63%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 368,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 99,60%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

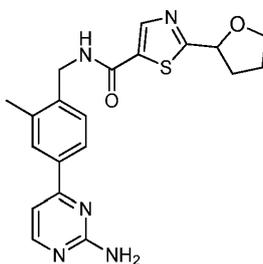
Пример 86. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(1-метоксиэтил)тиазол-5-карбоксамид (I-87)

**I-87**

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(1-метоксиэтил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-(1-метоксиэтил)тиазол-5-карбоновой кислоты. Получали N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(1-метоксиэтил)тиазол-5-карбоксамид (75 мг, выход: 65%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 384,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (с, 1H), 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67 (к, J = 6,4 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,54 (д, J = 6,0 Гц, 3H).

Пример 87. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-88)

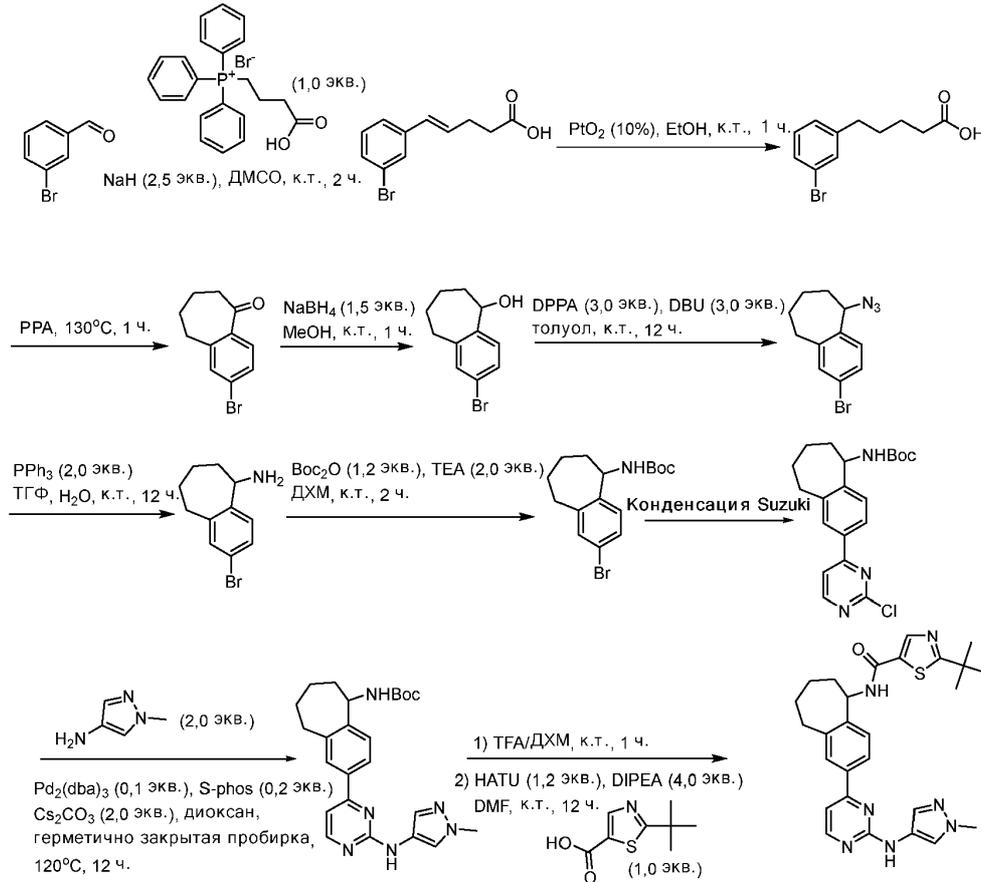
**I-88**

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(тетрагидрофуран-2-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71, начиная с 2-(тетрагидрофуран-2-ил)тиазол-5-карбоновой кислоты. Получали белое твердое вещество (56 мг, выход: 44%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 396,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (с, 1H), 8,25 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,21-5,17 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,12-4,08 (м, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 4H), 2,12-1,99 (м, 3H).

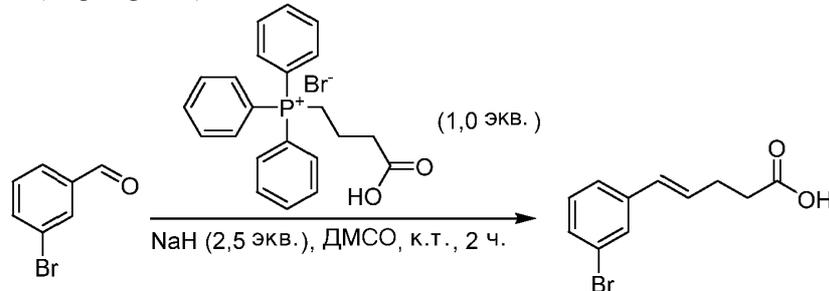
Пример 88. 2-(трет-Бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-89)

Схема 7



I-89

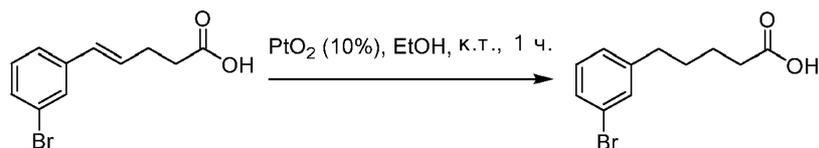
Синтез (E)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновой кислоты



К раствору бромида (3-карбоксыпропил)трифенилфосфония (12,87 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМСО (50 мл) добавляли NaH (3 г, 75 ммоль, 2,5 экв.) по частям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин перед тем, как по каплям добавляли 3-бромбензальдегид (5,5 г, 30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч, а затем выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EA (100 мл). Водный раствор подкисляли с помощью концентрированной HCl и экстрагировали с помощью EA (200 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали раствором соли (100 мл \times 3). Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 2:1) для получения (E)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновой кислоты (4,4 г, выход: 58%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС ($M+1$)⁺: 254,9.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,48 (с, 1H), 7,33 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,39-6,35 (м, 1H), 6,23-6,19 (м, 1H), 2,55-2,53 (м, 4H).

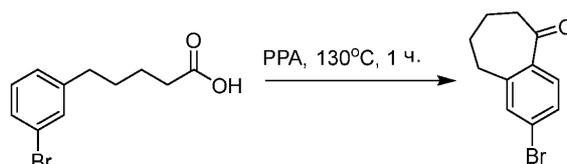
Синтез 5-(3-бромфенил)пентановой кислоты



К раствору (Е)-5-(3-бромфенил)пент-4-еновой кислоты (2,4 г, 9,4 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) добавляли PtO₂ (200 мг, 10%). Смесь перемешивали в течение 1 ч под атмосферой водорода. Катализатор отфильтровывали и концентрировали получаемый фильтрат для получения целевого соединения 5-(3-бромфенил)пентановой кислоты (2,1 г, выход: 87%) в виде желтого твердого вещества, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+1)⁺: 256,9.

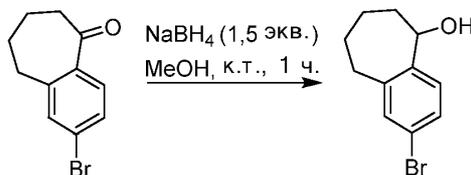
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,24 (с, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,06-7,03 (м, 2H), 2,50 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,20 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,53-1,51 (м, 4H).

Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она



Смесь 5-(3-бромфенил)пентановой кислоты (2,1 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) в PPA (полифосфорная кислота) (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь подщелачивали до pH 7-8 с помощью NaOH (1N). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл ×2). Объединенные органические слои концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (1,1 г, выход: 56%) в виде бесцветного масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 239,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 2,89 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 1,90-1,79 (м, 4H).

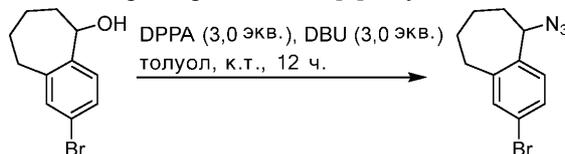
Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ола



К раствору 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-она (600 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (144 мг, 3,8 ммоль, 1,5 экв.), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После выпаривания растворителя остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/гексан=1:5) для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ола (600 мг, выход: 99%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-17)⁺: 222,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34-7,30 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 4,88-4,86 (м, 1H), 2,88-8,82 (м, 1H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 4H).

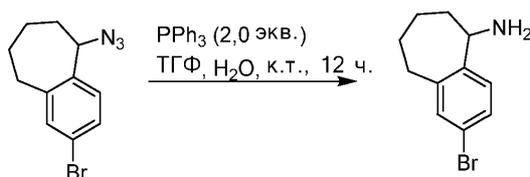
Синтез 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулена



Раствор 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ола (600 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) охлаждали на ледяной бане под N₂ и обрабатывали с помощью DPPA (2,06 г, 7,5 ммоль, 3,0 экв.) в виде одной порции, после чего с помощью DBU (1,14 г, 7,5 ммоль, 3,0 экв.). Температуру реакционной смеси поддерживали при 0°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (100 мл), промывали с помощью 2N HCl (2×50 мл), раствора соли и высушивали органический слой над Na₂SO₄, отфильтровывали, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью PE) для получения 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулена (350 мг, выход: 45%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H-N₃)⁺: 223,0.

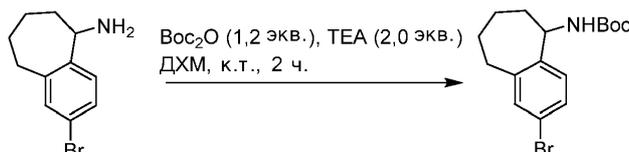
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31-7,29 (м, 2H), 7,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,72 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,70-2,64 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,90-1,59 (м, 5H).

Синтез 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-амина



К смеси 5-азидо-2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулена (375 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли PPh₃ (741 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь подкисляли до pH 1 с помощью HCl (1N) и экстрагировали с помощью EA (100 мл). Отделенный водный слой подщелачивали до pH 10 с помощью NaOH (1N). Получаемый преципитат собирали и высушивали для получения 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-амина (360 мг, выход: 100%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 222,9.

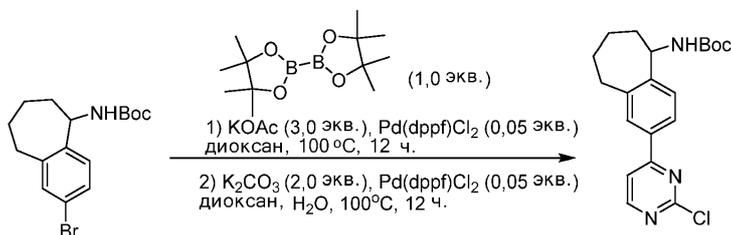
Синтез трет-бутил-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



К смеси трет-бутил-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (360 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) и TEA (303 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв.) добавляли Boc₂O (394 мг, 1,8 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После разбавления с помощью EtOAc (100 мл), смесь промывали водой (100 мл × 2). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (PE:EA - 30:1) для получения трет-бутил-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (310 мг, выход: 61%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M-55): 284,0.

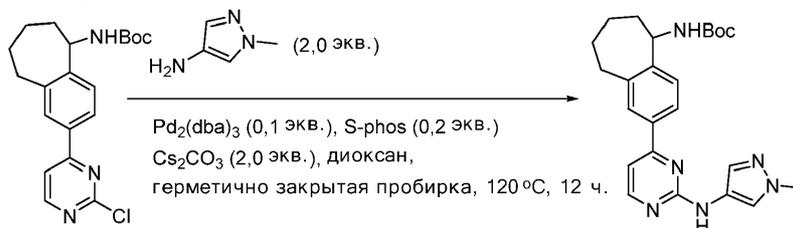
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,29-7,23 (м, 2H), 7,10 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,92-4,82 (м, 2H), 2,84-2,75 (м, 2H), 1,88-1,83 (м, 5H), 1,44 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



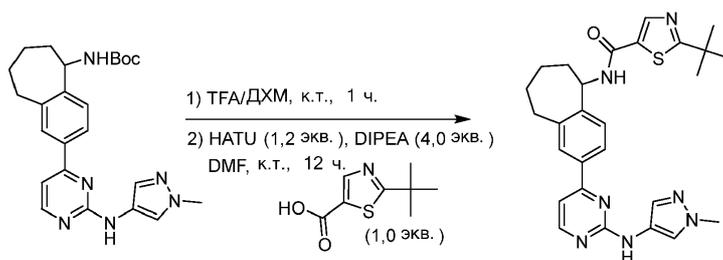
Синтез трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (PE:EA = 4:1) для получения трет-бутил-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (200 мг, выход: 66%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 374,1.

Синтез трет-бутил-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (ДХМ:MeOH = 30:1) для получения трет-бутил-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)карбамата (80 мг, выход: 34%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 435,2.

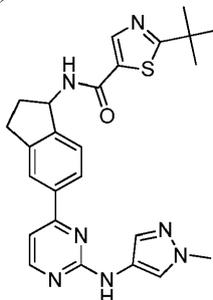
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)тиазол-5-карбоксамид (32 мг, выход: 69%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+1)⁺: 502,2.

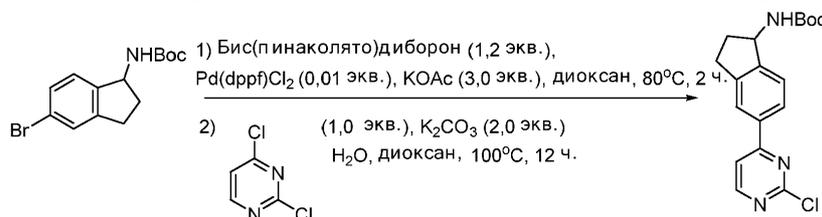
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,92-7,91 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,38-5,35 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,10-2,95 (м, 2H), 2,10-1,77 (м, 5H), 1,48 (с, 9H), 1,43-1,38 (м, 1H).

Пример 89. 2-(трет-Бутил)-N-(5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-90)



I-90

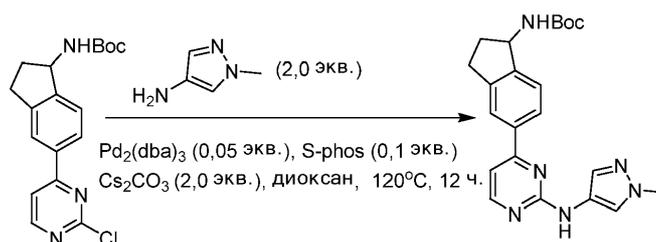
Синтез трет-бутил-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения трет-бутил-(5-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата (790 мг, выход: 49%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 346,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,91 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,27-5,21 (м, 1H), 4,81-4,79 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,66-2,63 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-(5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата

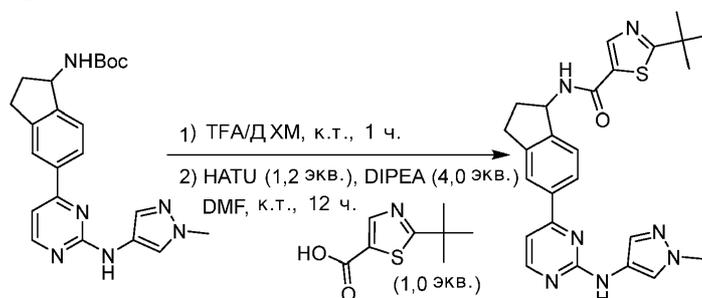


Синтез трет-бутил-(5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Смесь очищали с помощью колонки с силикагелем (петро-

лейный эфир/EtOAc = 1:1) для получения трет-бутил-(5-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)карбамата (80 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 406,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88-7,87 (м, 3H), 7,54 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06-7,05 (м, 2H), 5,27-5,21 (м, 1H), 4,81-4,78 (м, 1H), 3,07-2,88 (м, 2H), 2,65-2,59 (м, 1H), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

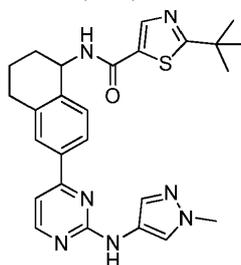
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(5-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(5-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-(5-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (48 мг, выход: 43%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 474,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07-7,06 (м, 2H), 6,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,75-5,68 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,13-2,95 (м, 2H), 2,79-2,70 (м, 1H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Пример 90. 2-(трет-Бутил)-N-(6-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-91)

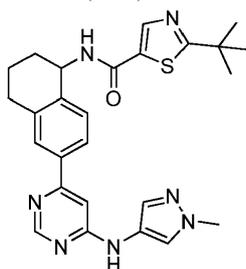


I-91

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 89. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (90 мг, выход: 76%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 488,2.

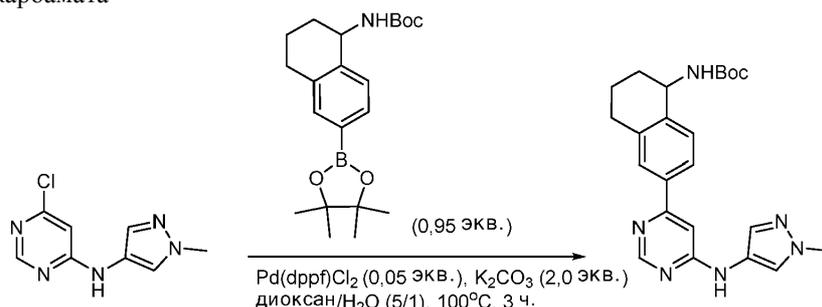
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,53 (с, 1H), 9,01 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,93-7,92 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,24-5,22 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,89-2,88 (м, 2H), 2,02-2,00 (м, 2H), 1,83-1,81 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

Пример 91. 2-(трет-Бутил)-N-(6-(6-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-92)



I-92

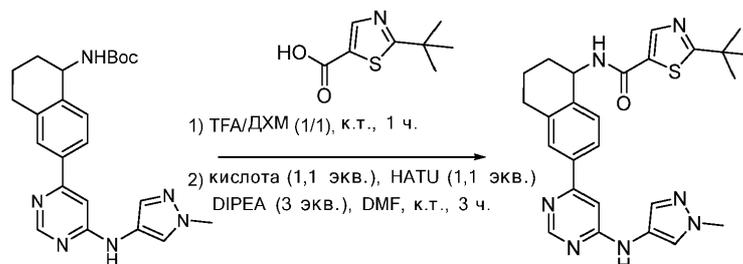
Синтез трет-бутил-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-нафталин-1-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Получали трет-бутил-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата (170 мг, выход: 47%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 421,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,71 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,86-1,77 (м, 3H), 1,48 (с, 9H).

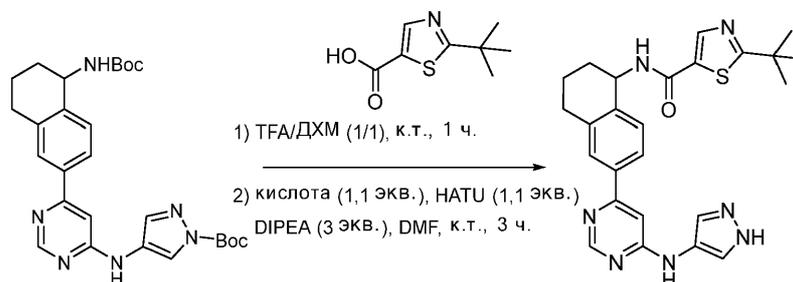
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Получали 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (55 мг, выход: 50%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 488,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,43 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,18-5,16 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,80-2,77 (м, 2H), 2,00-1,77 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).

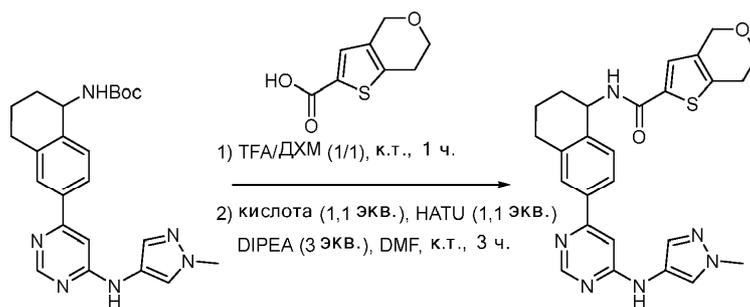
Пример 92. N-(6-(6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-93)



I-93

Синтез N-(6-(6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 89. Получали N-(6-(6-((1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (32 мг, выход: 26%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 474,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,84 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,06-8,04 (м, 2H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,34-5,32 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 2H), 2,17-1,93 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

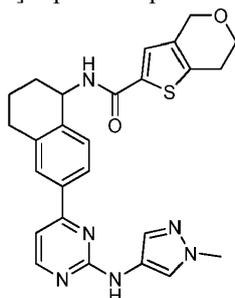


I-94

Синтез N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 89, начиная с 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновой кислоты. Получали N-(6-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (45 мг, выход: 43%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 486,8. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,56 (уш, 1H), 8,76 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,57 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,22-5,17 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,87 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,86-2,82 (м, 4H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,86-1,79 (м, 2H).

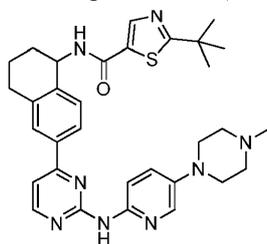
Пример 94. N-(6-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (I-95)



Синтез N-(6-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 89, начиная с 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновой кислоты. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии продукта в виде желтого твердого вещества (23 мг, выход: 24%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 487,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,44 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,30-5,26 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,94-2,86 (м, 4H), 2,10-1,84 (м, 4H), 1,28-1,27 (м, 2H).

Пример 95. 2-(трет-Бутил)-N-(6-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-96)



I-96

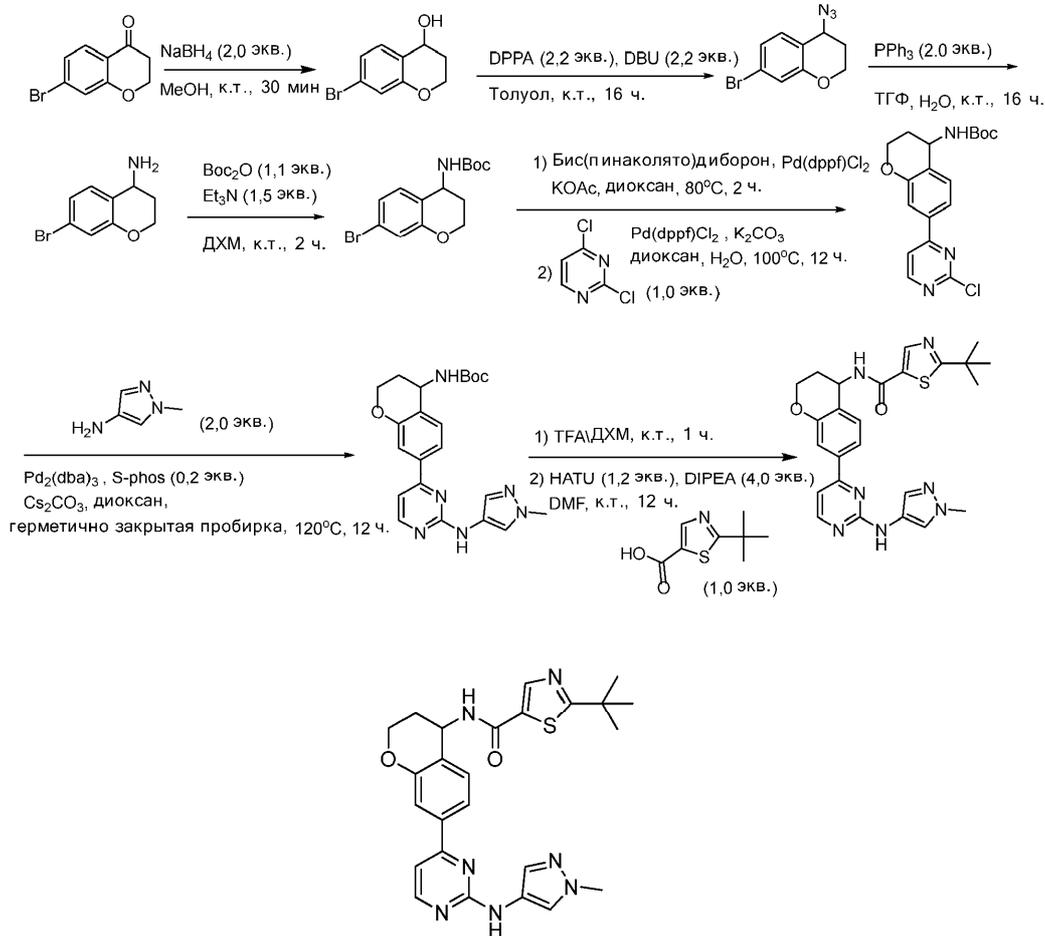
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 89. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 2-(трет-бутил)-N-(6-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 18%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 582,9. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 9,50 (с, 1H), 9,00 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 8,53 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,33 (с,

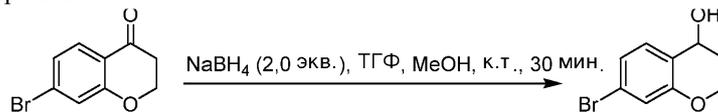
1H), 8,17 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,00 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,48 (дд, J = 7,6, 2,4 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,24-5,21 (м, 1H), 3,12 (т, J = 3,2 Гц, 4H), 2,89 (с, 2H), 2,46 (т, J = 4,0 Гц, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,86-1,83 (м, 2H), 1,37 (с, 9H).

Пример 96. 2-(трет-Бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-97).

Схема 8



Синтез 7-бромхроман-4-ола



К раствору 7-бромхроман-4-она (1,63 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₄ (545 мг, 14,4 ммоль, 2,0 экв.), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После выпаривания растворителя остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (EtOAc/гексан=1:2) для получения 7-бромхроман-4-ола (1,61 г, выход: 98%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-18)⁺: 211,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,17 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 2H), 4,76-4,73 (м, 1H), 4,27-4,24 (м, 2H) 2,14-1,99 (м, 2H).

Синтез 4-азидо-7-бромхромана

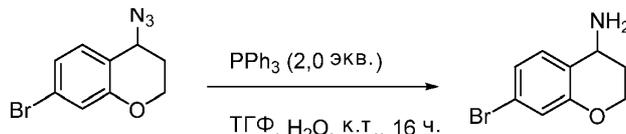


Раствор 7-бромхроман-4-ола (200 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (5 мл) охлаждали на ледяной бане под N₂ и обрабатывали с помощью DPPA (532 мг, 1,93 ммоль, 2,2 экв.) в виде одной порции, после чего DBU (293 мг, 1,93 ммоль, 2,2 экв.). Температуру реакционной смеси поддерживали при 0°C в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью 2N HCl (2×30 мл), раствора соли и высушивали органический слой над Na₂SO₄, отфильтровывали, затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (элюировали с помощью PE). 4-Азидо-7-бромхроман (188 мг, выход: 90%) полу-

чали в виде белого твердого вещества.

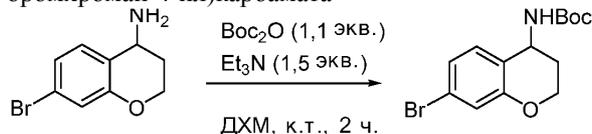
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,07-7,06 (м, 3H), 4,56 (т, $J = 3,6$ Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 2,19-1,99 (м, 2H).

Синтез 7-бромхроман-4-азидо



Раствор 4-азидо-7-бромхромана (2,2 г, 8,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) и H_2O (10 мл) обрабатывали с помощью PPh_3 (4,5 г, 17 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После того как его концентрировали досуха, остаток разбавляли с помощью 1N HCl (100 мл), экстрагировали с помощью EA (100 мл). Водную фазу подщелачивали до pH 10 с помощью 2N NaOH , экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times 2$). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровывали, затем концентрировали. 7-Бромхроман-4-амин (1,4 г, выход: 71%) получали в виде бесцветного масла. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}-17$) $^+$: 210,9.

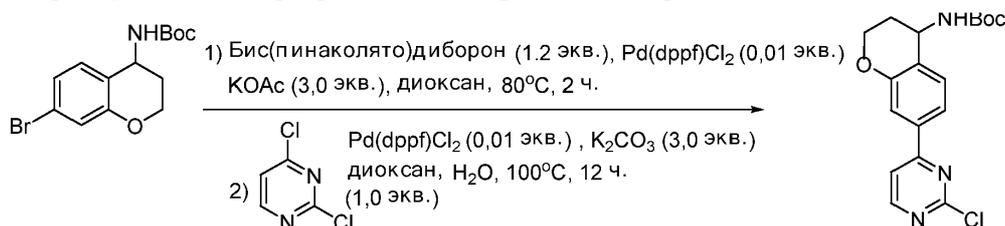
Синтез трет-бутил-(7-бромхроман-4-ил)карбамата



К раствору 7-бромхроман-4-амина (1,4 г, 6,16 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (30 мл) добавляли Et_3N (933 мг, 9,24 ммоль, 1,5 экв.) и Boc_2O (1,5 г, 6,8 ммоль, 1,1 экв.). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 30:1$). трет-Бутил-(7-бромхроман-4-ил)карбамат (1,5 г, выход: 74%) получали в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}-56$) $^+$: 272,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,14-7,12 (м, 1H), 7,03-6,98 (м, 2H), 4,78-4,77 (м, 1H), 4,27-4,11 (м, 2H), 2,19-1,99 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

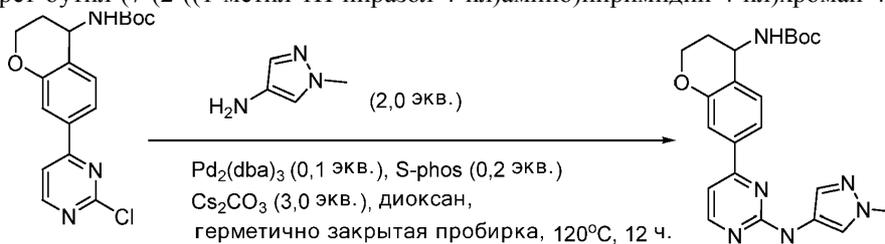
Синтез трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 4:1$) для получения трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата (500 мг, выход: 70%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,62 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,42 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,86 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 2,24-2,05 (м, 2H), 1,21 (с, 9H).

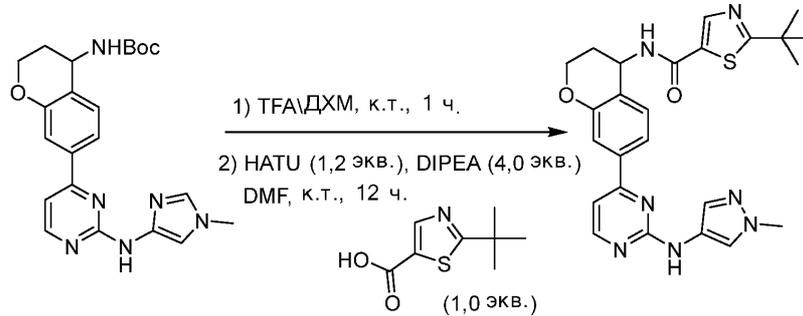
Синтез трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата



К смеси трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата (180 мг, 0,5 ммоль) и 1-метилпиразол-4-амина (97 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5 мл), добавляли под N_2 CS_2CO_3 (489 мг, 1,5 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 мг, 0,05 ммоль) и S-Phos (41 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. После разбавления с помощью EtOAc (150 мл), смесь промывали раствором соли и высушивали органический слой над Na_2SO_4 , отфильтровывали, затем концентрировали. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 1:1$) для получения трет-бутил-(1-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)карбамата (120 мг, выход: 57%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 423,1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,46 (с, 1Н), 8,45-8,44 (м, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 7,43 (д, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 7,32-7,30 (м, 1Н), 7,23-7,21 (м, 1Н), 4,83-4,74 (м, 1Н), 4,31-4,21 (м, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 2,11-1,87 (м, 2Н), 1,44 (с, 9Н).

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамида

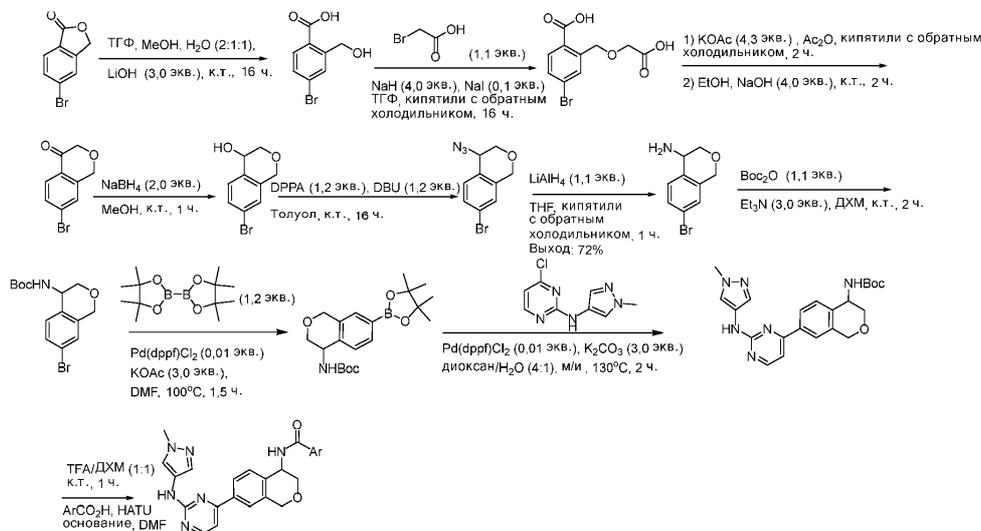


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (Градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)хроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (48 мг, выход: 43%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H) $^+$: 490,0.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 9,49 (с, 1Н), 9,06 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 8,45 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 8,32-8,31 (м, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,67 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,58-7,57 (м, 2Н), 7,34 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,24 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 5,28-5,26 (м, 1Н), 4,33-4,31 (м, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 2,19-1,99 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

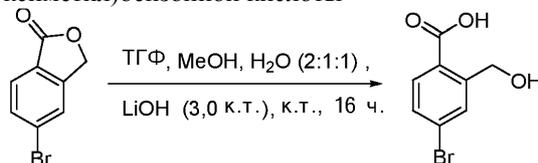
Пример 97. 2-(трет-Бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)изохроман-4-ил)тиазол-5-карбоксамида (I-98)

Схема 9



I-98

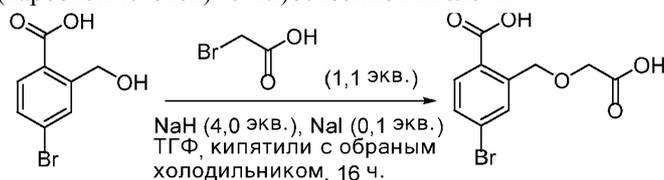
Синтез 4-бром-2-(гидроксиметил)бензойной кислоты



Гидроксид лития (3,45 г, 70,42 ммоль, 3,0 экв.) добавляли при комнатной температуре за несколько минут к раствору 5-бромфталида (5,0 г, 23,47 ммоль, 1,0 экв.) в 2:1:1 растворе ТГФ/MeOH/H₂O (80 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. После удаления растворителя остаток разбавляли водой (100 мл), доводили до pH 3 с помощью HCl (2N) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл ×3). Органические слои собирали, высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали посредством роторного испарителя для получения указанного в названии продукта (3,47 г, выход: 94%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 231,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,88-7,86 (м, 2H), 7,45 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,90 (с, 2H).

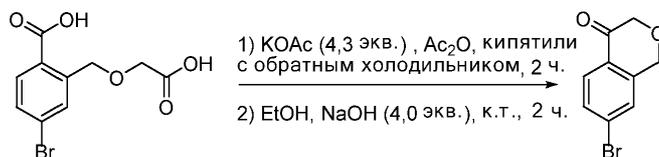
Синтез 4-бром-2-((карбоксиметокси)метил)бензойной кислоты



Гидрид натрия (3,46 г, 86,56 ммоль, 4,0 экв.) добавляли небольшими порциями в течение 0,5 ч при комнатной температуре к смеси 4-бром-2-(гидроксиметил)бензойной кислоты (5,0 г, 21,64 ммоль, 1,0 экв.) и бромуксусной кислоты (2,99 г, 21,64 ммоль) в ТГФ (60 мл), затем добавляли йодид натрия (324,6 мг, 2,164 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл), а затем экстрагировали с помощью диэтилового эфира (100 мл ×3). Водную фазу подкисляли с помощью 10% соляной кислоты до pH 3-4 и экстрагировали этилацетатом (200 мл ×3). Объединенные этилацетатные фазы промывали водой (150 мл) и раствором соли, высушивали (сульфат натрия), отфильтровывали и концентрировали до получения 4-бром-2-((карбоксиметокси)метил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (4,37 г, выход: 70%), которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки,

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,93-7,87 (м, 2H), 7,55-7,52 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,23 (с, 2H).

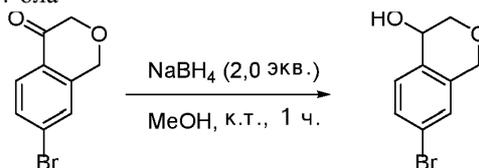
Синтез 7-бромизохроман-4-она



Раствор 4-бром-2-((карбоксиметокси)метил)бензойной кислоты (5,2 г, 18,06 ммоль, 1,0 экв.) в уксусном ангидриде (100 мл), содержащем ацетат калия (7,61 г, 77,64 ммоль, 4,3 экв.), нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а остаток разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Фазы разделяли, а водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл ×3). Объединенные этилацетатные фазы затем промывали раствором соли, высушивали (сульфат натрия), отфильтровывали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOH (50 мл), добавляли NaOH (2,89 г, 72,24 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После концентрирования остаток разделяли между этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл), промывали насыщенным раствором соли, высушивали (сульфат натрия), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 1:1) для получения 7-бромизохроман-4-она (725 мг, выход: 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 227,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,56 (дд, J = 8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 4,86 (с, 2H), 4,36 (с, 2H).

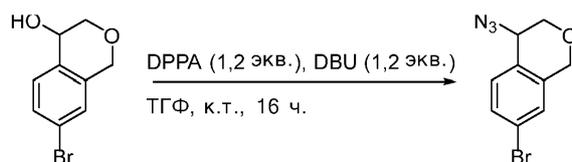
Синтез 7-бромизохроман-4-ола



Синтез 7-бромизохроман-4-ола являлся таким же, как и в случае 7-бромхроман-4-ола. Неочищенный продукт (1,3 г, выход: 89%) применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 229,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,42-7,40 (м, 1H), 7,34-7,32 (м, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,66 (ABк, J = 20,4, 15,2 Гц, 2H), 4,51-4,50 (м, 1H), 4,12-4,10 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H).

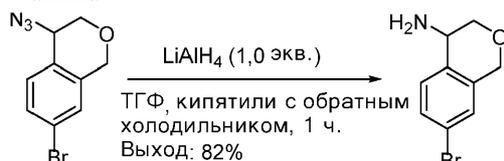
Синтез 4-азидо-7-бромизохромана



Синтез 4-азидо-7-бромизохромена являлся таким же, как и в случае 4-азидо-7-бромхромена. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 50:1) для получения 4-азидо-7-бромизохромена (568 мг, выход: 39%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-28)⁺: 226,0.

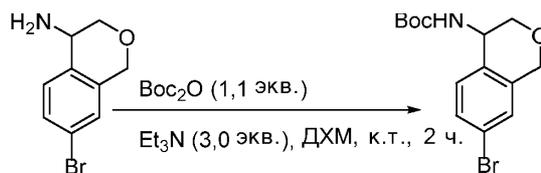
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,47-7,44 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 4,77 (ABк, J = 20,4, 15,6 Гц, 2H), 4,22-4,16 (м, 2 H), 3,96-3,92 (м, 1H).

Синтез 7-бромизохромен-4-амина



К раствору 4-азидо-7-бромизохромена (207 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл), добавляли 1N LiAlH₄ (0,82 мл, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до к.т. добавляли Na₂SO₄, 10 H₂O, а смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч. Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали для получения указанного в названии продукта (153 мг, выход: 82%), который применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 228,0.

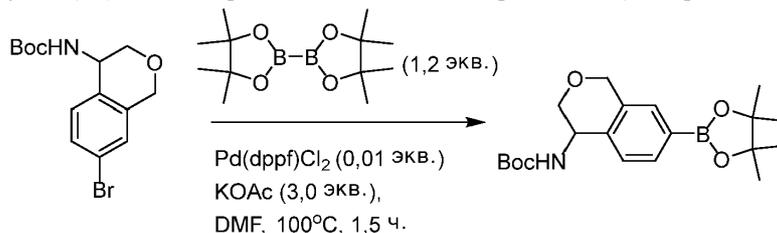
Синтез трет-бутил-(7-бромизохромен-4-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(7-бромизохромен-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-(7-бромхромен-4-ил)карбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения трет-бутил-(7-бромизохромен-4-ил)карбамата (332 мг, выход: 55%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 272,05.

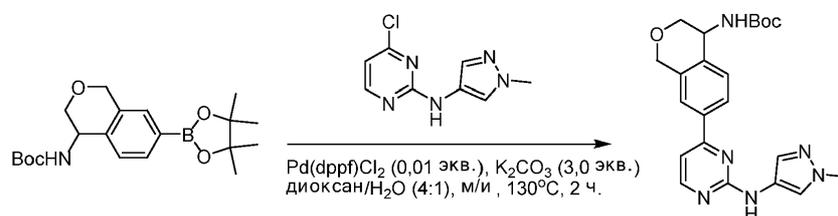
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,38-7,30 (м, 2H), 7,15 (с, 1H), 5,11-5,09 (м, 1H), 4,75-4,63 (м, 3H), 4,04-4,00 (м, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохромен-4-ил)карбамата



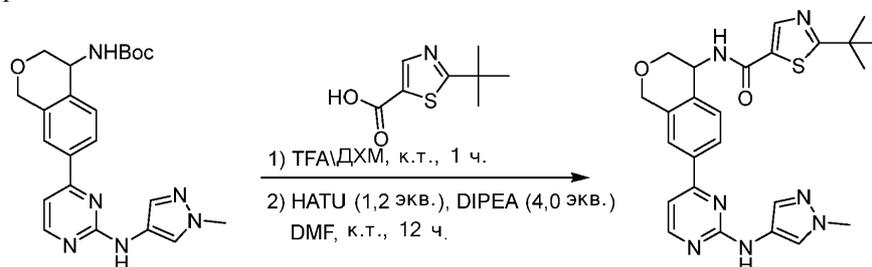
Синтез трет-бутил-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохромен-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 10:1) для получения трет-бутил-(7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изохромен-4-ил)карбамата (310 мг, выход: 81%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H-56)⁺: 320,2.

Получение трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)изохромен-4-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)изохroman-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 1:2) для получения указанного в названии соединения в виде желтого твердого вещества (272 мг, выход: 79%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 367,2.

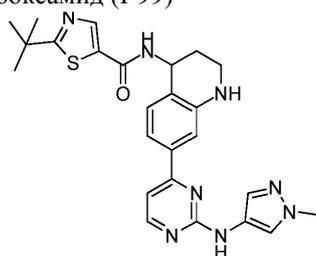
Получение 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)изохroman-4-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)изохroman-4-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения желтого твердого вещества (105 мг, выход: 61%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 490,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,52 (с, 1H), 9,07 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,48 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,03 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92-7,91 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,25-5,21 (м, 1H), 4,92-4,83 (м, 2H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

Пример 98. 2-(трет-Бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-99)



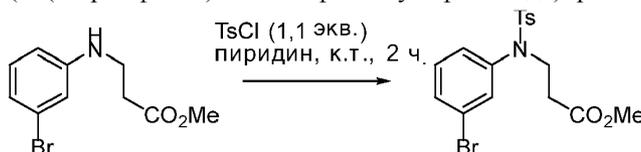
I-99

Получение метил-3-((3-бромфенил)амино)пропаноата



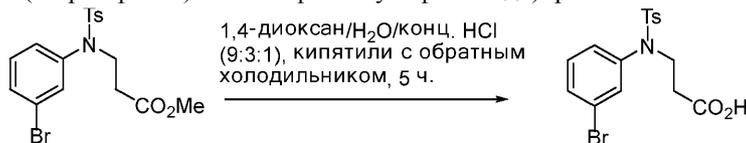
Смесь 3-броманилина (10,00 г, 58,14 ммоль) и метилакрилата (5,30 мл, 58,14 ммоль) в уксусной кислоте (0,4 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем раствор концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/10 до 1/6) для получения продукта метил-3-((3-бромфенил)амино)пропаноата (11,92 г, выход: 80%) в виде красной жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 257,8/

Получение метил-3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропаноата



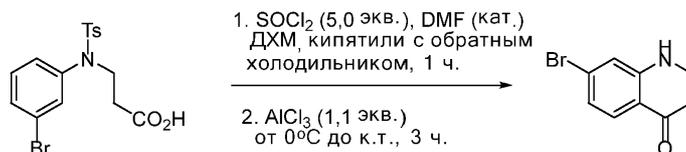
К раствору метил-3-((3-бромфенил)амино)пропаноата (11,90 г, 46,30 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляли п-тозилхлорид (10,58 г, 55,56 ммоль) по частям при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь концентрировали, а остаток разбавляли с помощью EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали с помощью 1N HCl (60 мл) и раствором соли (60 мл × 2). После высушивания над Na₂SO₄ отфильтровывали и концентрировали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/10 до 1/4) для получения продукта метил-3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропаноата (15,30 г, выход: 80%) в виде коричневого липкого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 411,9.

Получение 3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропановой кислоты



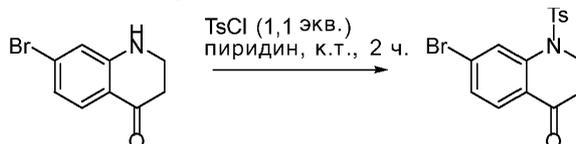
Раствор метил-3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропаноата (15,23 г, 37,06 ммоль) в концентрированной HCl (21,80 мл), воде (68,6 мл) и 1,4-диоксане (192,6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. Затем раствор концентрировали до половины объема (~130 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 8-9 и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×3). Объединенную органическую фазу снова экстрагировали с помощью воды (80 мл). Объединенную водную фазу подкисляли с помощью конц. раствора HCl (pH 3), экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×3). Органическую фазу объединяли и высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали досуха для получения 3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропановой кислоты (7,00 г, выход: 48%) в виде коричневого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 397,9.

Получение 7-бром-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она



Раствор 3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропановой кислоты (5,00 г, 12,59 ммоль), SOCl₂ (4,60 мл, 62,97 ммоль) и одну каплю DMF в ДХМ (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем раствор концентрировали досуха для получения хлорида карбоновой кислоты, который применяли на следующем этапе. Смесь AlCl₃ (3,40 г, 25,18 ммоль) в ДХМ (20 мл) охлаждали при 5°C, а затем по каплям за 30 мин добавляли раствор хлорида карбоновой кислоты, полученный выше в ДХМ (10 мл). После добавления раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем раствор гасили с помощью воды со льдом, нейтрализовали с помощью раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл ×3). Объединенную органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1/4) для получения продукта 7-бром-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,86 г, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 226,0.

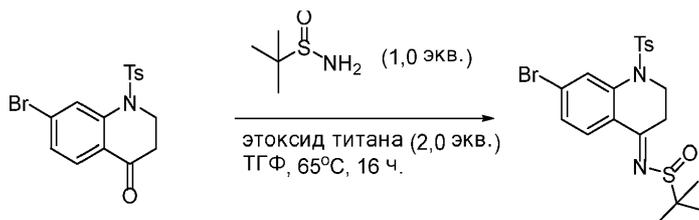
Получение 7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она



Синтез 7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она являлся таким же, как и в случае метил-3-(N-(3-бромфенил)-4-метилфенилсульфонамидо)пропаноата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1/6) для получения продукта 7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она в виде желтого твердого вещества (2,57 г, выход: 85%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 380,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,02 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,47 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 4,25 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,38 (т, J = 6,4 Гц, 2H).

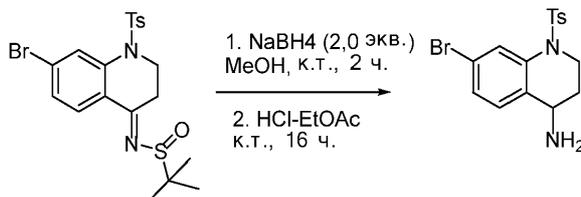
Получение (E)-N-(7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинида



Раствор 7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохинолин-4(1H)-она (700 мг, 1,84 ммоль), трет-бутилсульфинамида (245 мг, 2,02 ммоль) и этиоксида титана (890 мг, 3,68 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EA (150 мл) и промывали раствором соли (60 мл), водой (60 мл). Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄) и концен-

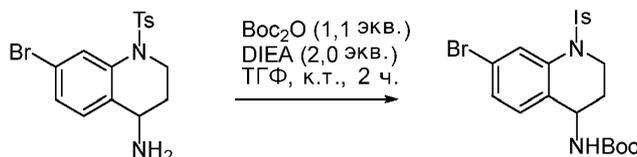
трировали для получения неочищенного продукта (E)-N-(7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида в виде белого твердого вещества (740 мг, выход: 83%), которое применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 482,9.

Получение 7-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-амина



К раствору (E)-N-(7-бром-1-тозил-2,3-дигидрохиолин-4(1H)-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (740 мг, 1,53 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли боргидрид натрия (117 мг, 3,07 ммоль) по частям при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении, а остаток растворяли в EtOAc (7 мл) и обрабатывали с помощью конц. HCl (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь доводили до pH 8 с помощью твердого бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Органическую фазу промывали водой (40 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали для получения неочищенного продукта 7-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-амина в виде белого твердого вещества (400 мг неочищенного), которое применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 381,0.

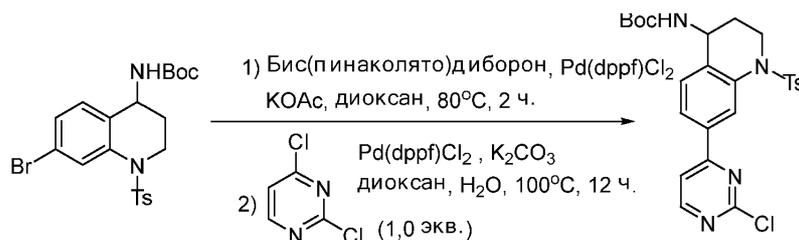
Получение трет-бутил-(7-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(7-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-(7-бромхроман-4-ил)карбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1/6) для получения продукта трет-бутил-(7-бром-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата в виде белой пены (438 мг, выход: 60% в случае двух этапов). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 480,9.

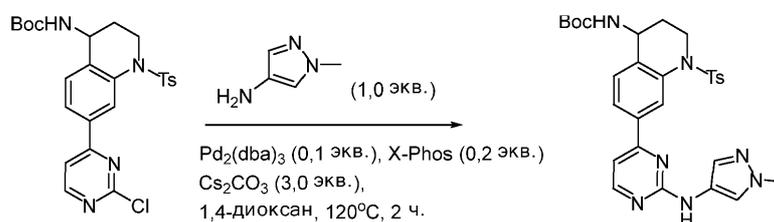
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,96 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,56 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,28 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,78-1,61 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Получение трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата



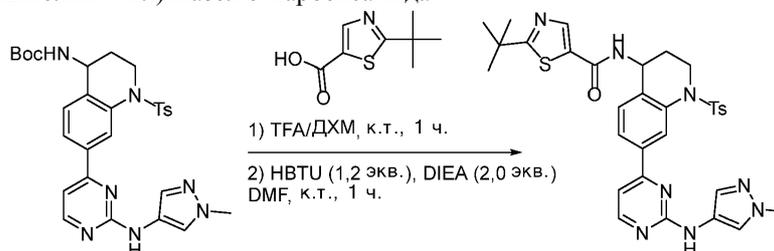
Синтез трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/6 до 1/4) для получения продукта трет-бутил-(7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (208 мг, выход: 61%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 515,1.

Получение трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата



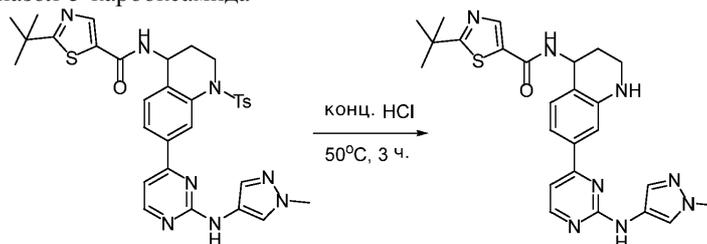
Синтез трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 1/2 до 2/1) для получения продукта трет-бутил-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)карбамата в виде зеленого твердого вещества (92 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 576,2.

Получение 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 73%). ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 643,2.

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид

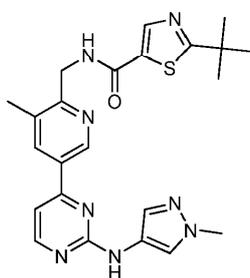
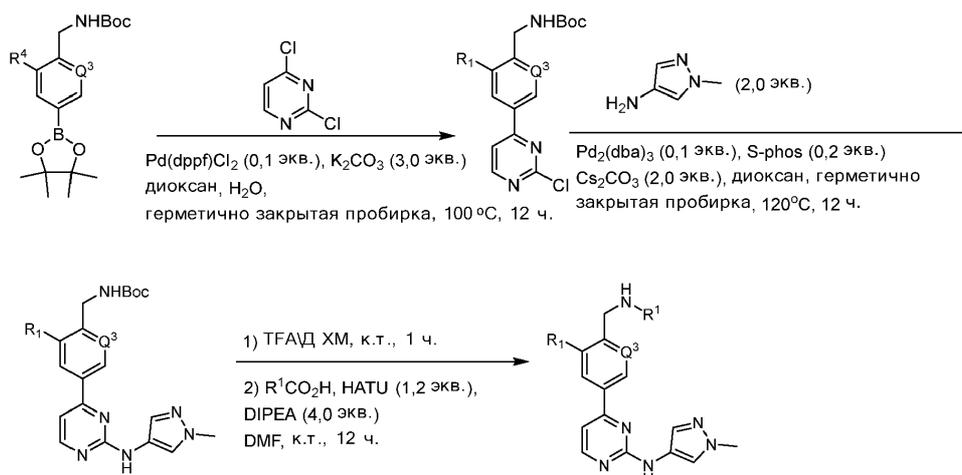


Раствор 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид (60 мг, 0,09 ммоль) в конц. растворе HCl (1,5 мл) нагревали при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали, а остаток растворяли в EtOAc (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным Na₂CO₃, высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(7-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-4-ил)тиазол-5-карбоксамид в виде бледно-желтого твердого вещества (12 мг, выход: 27%). ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 489,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,35 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,35 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,32 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,30 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,40 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

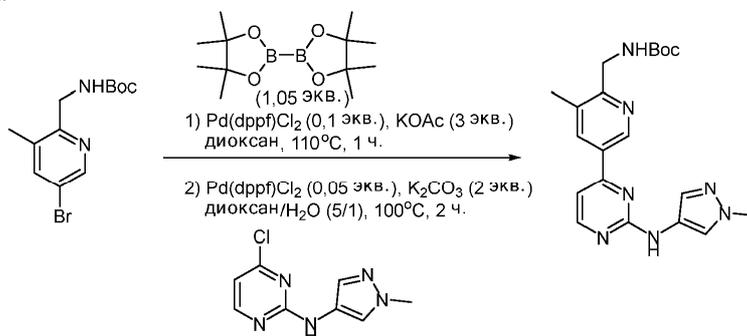
Пример 99. 2-(трет-Бутил)-N-(3-метил-5-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиримидин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (I-100)

Схема 10



I-100

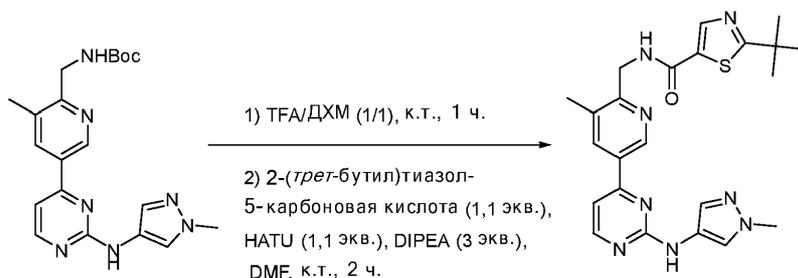
Синтез трет-бутил-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата



К раствору трет-бутил-((5-бром-3-метилпиридин-2-ил)метил)карбамата (150 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (140 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl_2 .ДХМ (20 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (147 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали до 110°C в течение 1 ч под N_2 . После охлаждения до к.т. добавляли 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (100 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl_2 .DCM (20 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и K_2CO_3 (138 мг, 1 ммоль, 2 экв.). Смесь нагревали до 100°C в течение еще 2 ч. После разбавления с помощью EA (150 мл), смесь промывали водой (50 мл $\times 2$). Органическую фазу концентрировали, а неочищенное вещество очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) для получения трет-бутил-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (145 мг, выход: 70%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 396,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,99 (с, 1H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,45 (уш, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,48 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

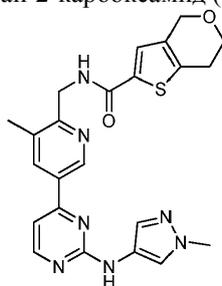
Синтез 2-(трет-бутил)-N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксиамида



Синтез 2-(*tert*-бутил)-N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/DXM=1/25) для получения 2-(*tert*-бутил)-N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход: 65%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 463,2. ВЭЖХ: (214 нм: 98,74%, 254 нм: 98,43%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (с, 1H), 8,48 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,00 (уш, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,72 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

Пример 100. N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (I-101)

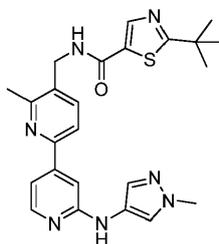


I-101

Синтез N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 99. Очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/DXM=1/20) для получения N-((3-метил-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-2-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (40 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 462,1. ВЭЖХ: (214 нм: 94,50%, 254 нм: 95,27%).

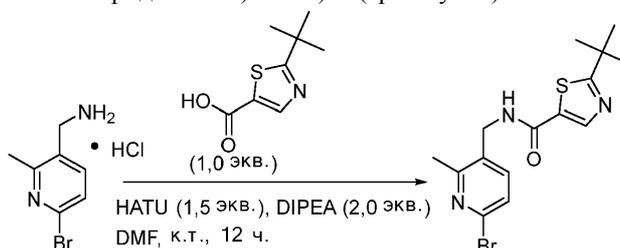
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,04 (с, 1H), 8,47 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (уш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,72 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,00 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,92 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H).

Пример 101. 2-(*tert*-Бутил)-N-((6-метил-2'-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (I-102)



I-102

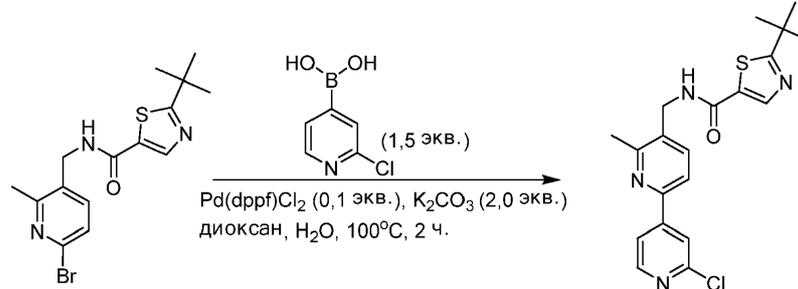
Синтез N-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(*tert*-бутил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез N-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2:1) для получения N-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (140 мг, выход: 38%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+)⁺: 368,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,21 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

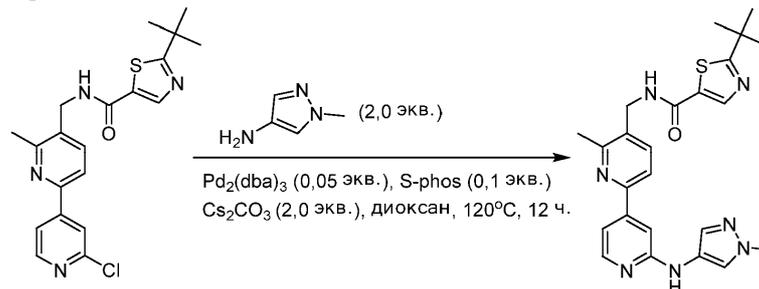
Синтез 2-(трет-бутил)-N-((2'-хлор-6-метил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-((2'-хлор-6-метил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Смесь очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:1) для получения 2-(трет-бутил)-N-((2'-хлор-6-метил-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (80 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 400,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,78 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 6,36 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

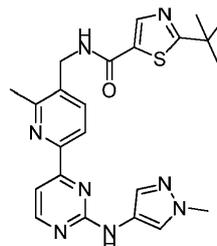
Синтез 2-(трет-бутил)-N-((6-метил-2'-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-((6-метил-2'-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 4-(4-(аминаметил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-((6-метил-2'-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)-[2,4'-бипиридин]-5-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (20 мг, выход: 22%) в виде коричневого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 462,1.

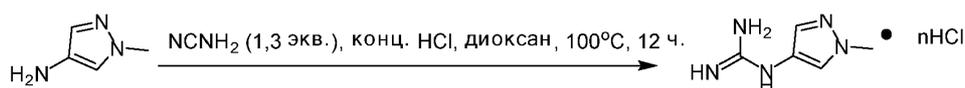
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,20 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,69 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,45-7,43 (м, 2H), 7,16 (дд, J = 5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,78 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 4,60 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример 102. 2-(трет-Бутил)-N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамид (I-103)



I-103

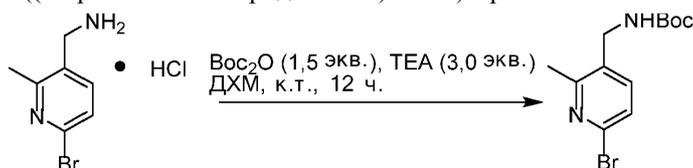
Синтез 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидина



К раствору 1-метил-1H-пиразол-4-амина (500 мг, 5 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли NCNH_2 (273 г, 6,5 ммоль, 1,3 экв.) и конц. HCl (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывали из сорбента MeOH и Et_2O . 1-(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидин (600 мг, выход: 55%) получали в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 140,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,78 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 3,91 (с, 3H).

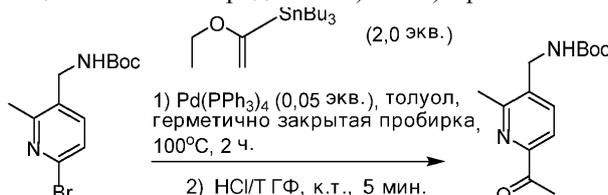
Синтез трет-бутил-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата



К смеси 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидина (709 мг, 3 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) и ТЕА (909 мг, 9,0 ммоль, 3,0 экв.) добавляли Boc_2O (981 мг, 4,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После того как ее концентрировали, остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 8:1) для получения трет-бутил-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (728 мг, выход: 82%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 301,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,41 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

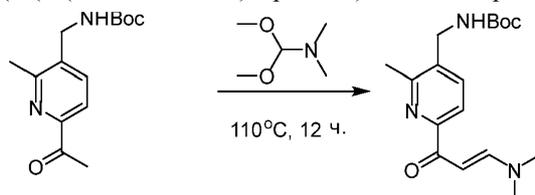
Синтез трет-бутил-((6-ацетил-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата



К смеси трет-бутил-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (1,49 г, 5 ммоль, 1,0 экв.) и трибутил-(1-этоксивинил)станнана (2,7 г, 7,5 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (20 мл) быстро добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (288 мг, 0,25 ммоль, 0,05 экв.) под N_2 . Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/ EtOAc = 4:1) для получения интермедиата, который растворяли в 5 мл ТГФ, а после этого добавляли раствор HCl (0,6N, 1 мл, 6 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при к.т. в течение 5 мин и подкисления до pH 8 с помощью насыщ. бикарбоната натрия смесь экстрагировали с помощью EA (100 мл), промывали водой (50 мл), раствором соли (50 мл) и высушивали органический слой над Na_2SO_4 , отфильтровывали, затем концентрировали для получения трет-бутил-((6-ацетил-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (550 мг, выход: 42%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 265,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,85 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,93 (уш, 1H), 4,36 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

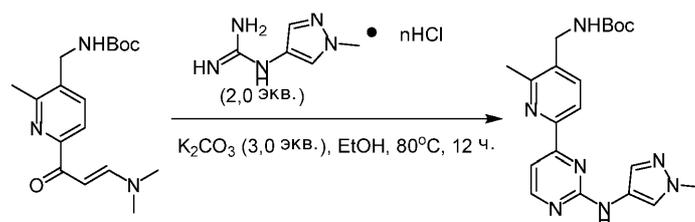
Синтез (E)-трет-бутил-((6-(3-(диметиламино)акрилоил)-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата



Раствор трет-бутил-((6-ацетил-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (550 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF-ДМАА (5 мл) перемешивали при 110°C в течение 12 ч. После выпаривания растворителя остаток очищали с помощью колонки с силикагелем ($\text{DCM} : \text{MeOH} = 20:1$) для получения (E)-трет-бутил-((6-(3-(диметиламино)акрилоил)-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (600 мг, выход: 90%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 320,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,94 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,90-7,86 (м, 1H), 7,62 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J = 12,0$ Гц, 1H), 4,85 (уш, 1H), 4,36 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,99 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

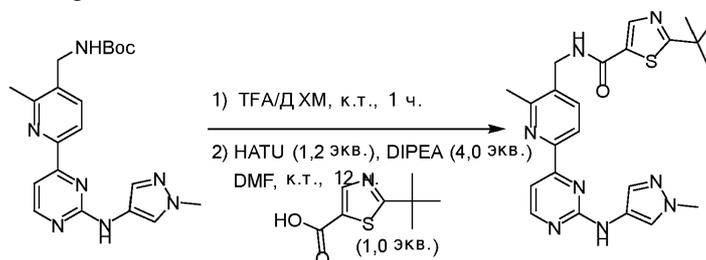
Синтез трет-бутил-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиримидин-3-ил)метил)карбамата



Раствор (Е)-трет-бутил-((6-(3-(диметиламино)акрилоил)-2-метилпиридин-3-ил)метил)карбамата (300 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) обрабатывали с помощью 1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)гуанидина (400 мг, 1,89 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (393 г, 2,85 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения трет-бутил-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)карбамата (120 мг, выход: 32%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 396,1.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,50 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,17 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,85 (уш, 1H), 4,38 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

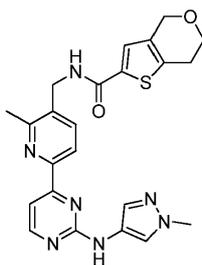
Синтез 2-(трет-бутил)-N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида



Синтез 2-(трет-бутил)-N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)тиазол-5-карбоксамида (35 мг, выход: 54%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 463,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,49 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25-8,23 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 103. N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида (1-104)

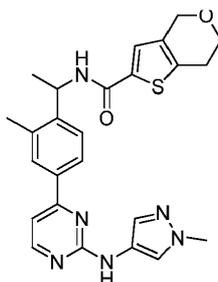


1-104

Синтез N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 102, начиная с 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновой кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения N-((2-метил-6-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)метил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида (20 мг, выход: 29%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($M+H$)⁺: 462,1.

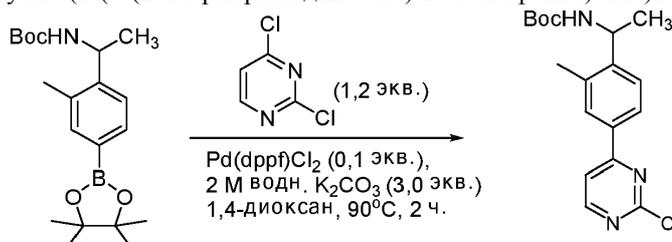
¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,16 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,22 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,21 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67-4,66 (м, 4H), 3,98 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,90 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H).

Пример 104. N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида (1-105)



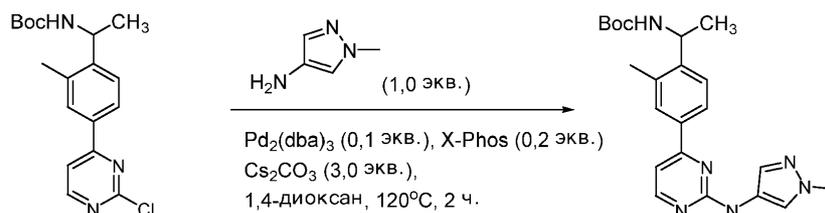
I-105

Получение трет-бутил-(1-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)карбамата



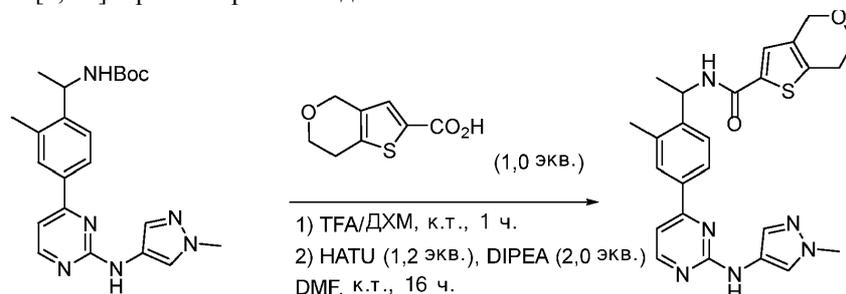
Синтез трет-бутил-(1-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1/4) для получения продукта трет-бутил-(1-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)карбамата в виде зеленого масла (460 мг, выход: 60%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 347,9.

Получение трет-бутил-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)карбамата



Синтез трет-бутил-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = от 4/1 до 1/2) для получения продукта трет-бутил-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)карбамата в виде зеленого масла (165 мг, выход: 30%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 408,9.

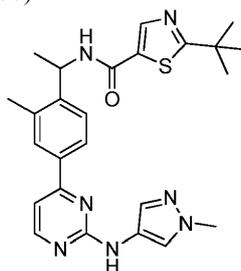
Получение N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид



Синтез N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,01% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения продукта N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (77 мг, выход: 81%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 475,0. ВЭЖХ: (214 нм: 93%, 254 нм: 94%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,40-5,37 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,93 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,84 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,53 (д, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 105. 2-(трет-Бутил)-N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамид (I-106)

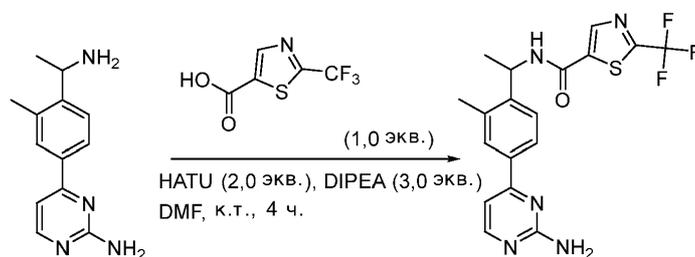


I-106

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоамида являлся таким же, как и в случае примера 1. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 476,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,93-7,88 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,49 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,39-5,37 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 1,53 (д, J = 7,2 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H).

Пример 106. N-(1-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоксамид (I-107)

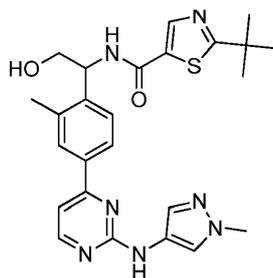


I-107

Синтез N-(1-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоамида являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(1-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилфенил)этил)-2-(трифторметил)тиазол-5-карбоамида в виде белого твердого вещества (20 мг, выход: 57%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 408,0. ВЭЖХ: (214 нм: 96%, 254 нм: 100%).

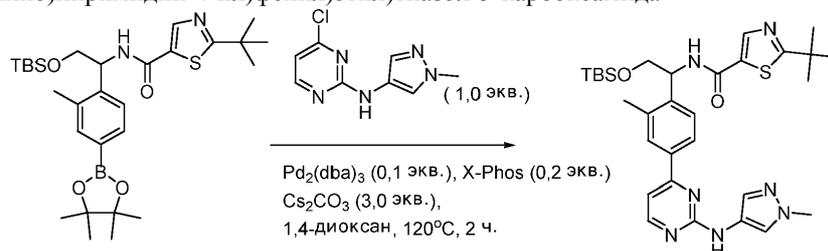
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,46 (с, 1H), 8,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79-7,78 (м, 2H), 7,47 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,36-5,31 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,48 (д, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 107. 2-(трет-Бутил)-N-(2-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамид (I-108)



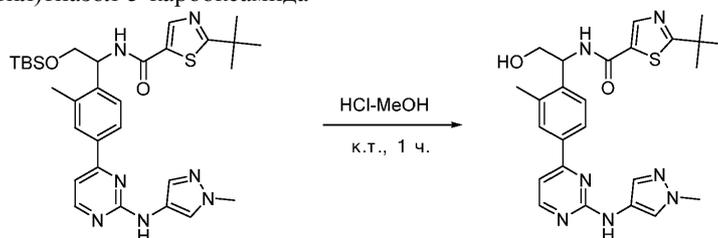
I-108

Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоамида



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = от 1/2 до 2/1) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (64 мг, выход: 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 606,2.

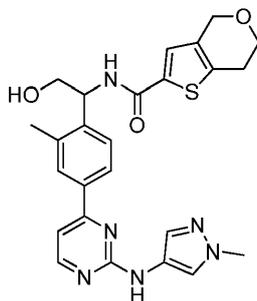
Получение 2-(трет-бутил)-N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамида



Смесь 2-(трет-бутил)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамида (64 мг, 0,10 ммоль) в HCl (3M раствор в метаноле) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем раствор концентрировали, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/вода в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)тиазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (27 мг, выход: 55%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,0. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,94-7,93 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,47-5,44 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,83 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

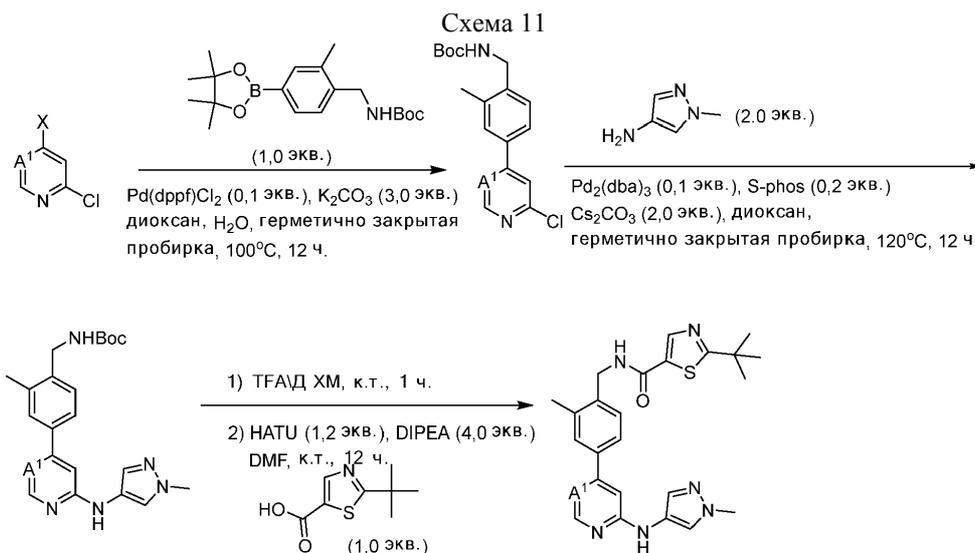
Пример 108. N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида (I-109)



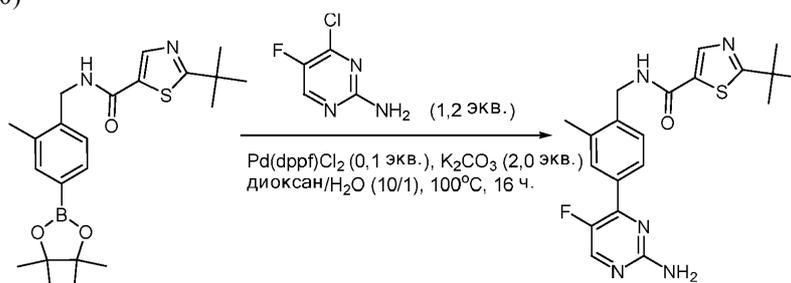
I-109

Синтез N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 107, за исключением того, что 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/вода в качестве подвижной фазы) для получения продукта N-(2-гидрокси-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход: 51%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,0. ВЭЖХ: (214 нм: 98%, 254 нм: 98%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96-7,93 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,52 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,44 (т, J = 6,8 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,96 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (д, J = 6,8 Гц, 2H), 2,88 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H).



Пример 109. N-(4-(2-амино-5-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-110)

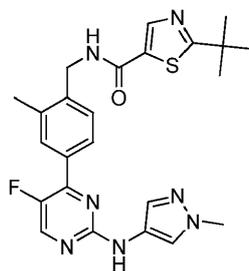


I-110

Синтез N-(4-(2-амино-5-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата, начиная с 4-хлор-5-фторпиридин-2-амин. Очишали посредством колоночной хроматографией с силикагелем с помощью (MeOH/ДХМ=1/20) для получения N-(4-(2-амино-5-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (45 мг, выход: 59%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 400,1. ВЭЖХ: (214 нм: 98,20%, 254 нм: 97,80%).

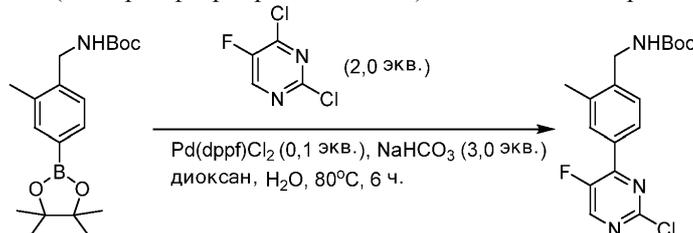
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,24 (с, 1H), 8,23 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 110. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-111)



I-111

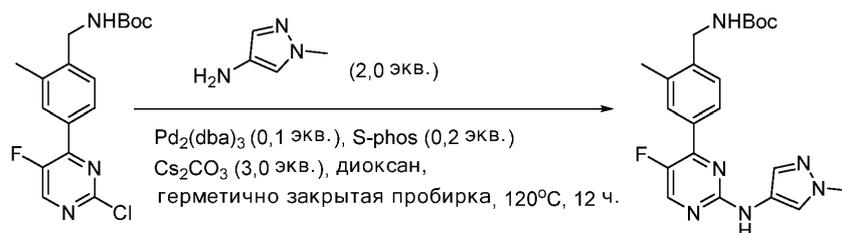
Синтез трет-бутил-4-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



К смеси трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (220 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (209 мг, 1,26 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл), быстро добавляли NaHCO₃ (159 мг, 1,89 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂.DCM (46 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) под N₂. Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. После охлаждения и разбавления водой (20 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×2). Органическую фазу концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения трет-бутил-4-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (180 мг, выход: 71%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 352,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,49 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,81 (уш, 1H), 4,38 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

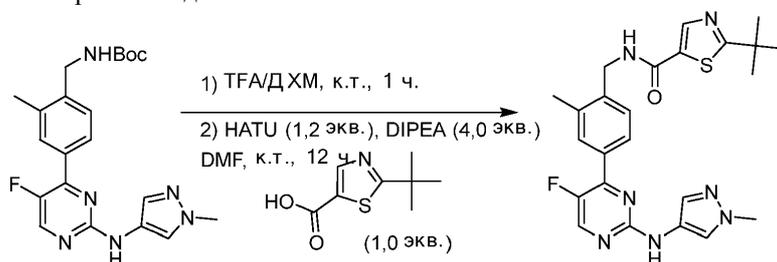
Синтез трет-бутил-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата, начиная с 1-метил-1H-пиразол-4-амина. Смесь очищали с помощью колонки с силикагелем (ДХМ:MeOH = 40:1) для получения трет-бутил-4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (200 мг, выход: 94%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 413,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,29 (д, J = 3,2 Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,39-7,37 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,38 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

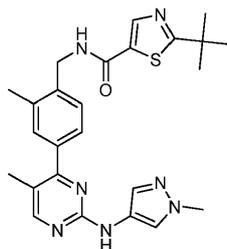
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH₃ в воде, В: CH₃CN) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(5-фтор-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (38 мг, выход: 45%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 480,0.

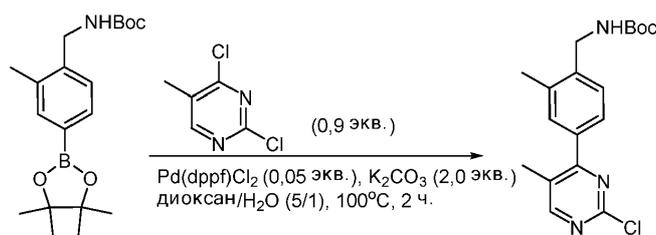
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,30 (д, J = 2,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 2H), 7,81 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,18 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,67 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,45 (с, 9H).

Пример 111. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-112)



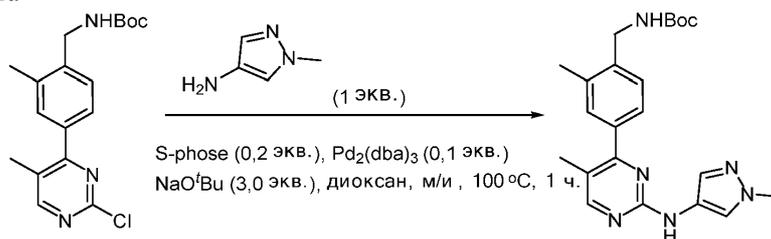
I-112

Синтез трет-бутил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата, начиная с 2,4-дихлор-5-метилпиримидина. Очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью (петролейный эфир/EtOAc = 6/1) для получения трет-бутил-4-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (200 мг, выход: 44%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 348,2.

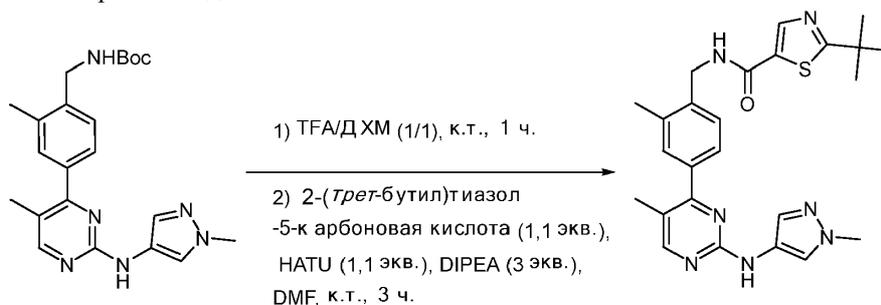
Синтез трет-бутил-2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата, начиная с 1-метил-1H-пиразол-4-амин. Очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) для получения трет-бутил-2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (230 мг, выход: 78%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 409,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,30 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,38 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,77 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,41 (с, 9H).

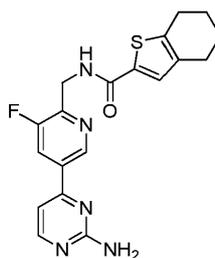
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем с помощью (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(5-метил-2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (60 мг, выход: 52%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 476,1. ВЭЖХ: (214 нм: 97,05%, 254 нм: 97,87%).

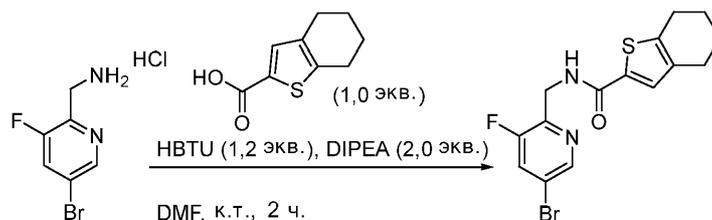
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,43 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 112. N-((5-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-фторпиримидин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-113)



I-113

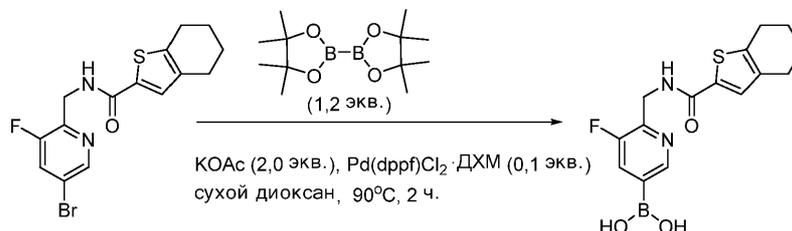
Синтез N-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида



К раствору (5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метанамина (480 мг, 2 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту (364 мг, 2 ммоль), HBTU (909 мг, 2,4 ммоль) и TEA (606 мг, 6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После разбавления с помощью EtOAc (180 мл) смесь промывали с помощью H₂O (60 мл ×2) и раствора соли (60 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 2:1) для получения N-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (496 мг, выход: 77%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 369,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,85 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16 (дд, J = 9,6, 1,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,52 (д, J = 4,8 Гц, 2H), 2,71 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,55 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 1,76-1,70 (м, 4H).

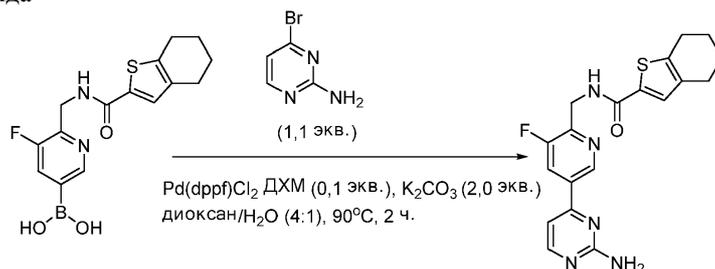
Синтез (5-фтор-6-((4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамидо)метил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты



К раствору N-((5-бром-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида (147 мг, 0,4 ммоль) в сухом диоксане (5 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (116 мг, 0,48 ммоль), KOAc (78 мг, 0,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂DCM (33 мг, 0,04 ммоль) под азотом. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь отфильтровывали сквозь слой целита, а фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения соединения (5-фтор-6-((4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамидо)метил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (115 мг, выход: 86%) в виде светло-желтого твердого вещества ЭРИ-МС (M+H)⁺: 335,1.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,83 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,84 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 4,57 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,71 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,55 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 1,76-1,72 (м, 4H).

Синтез N-((5-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида

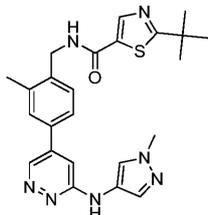


Синтез N-((5-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]

тиофен-2-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-((5-(2-аминопиримидин-4-ил)-3-фторпиридин-2-ил)метил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида (23 мг, выход: 12%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 384,2. ВЭЖХ: (214 нм: 95,06%, 254 нм: 99,27%).

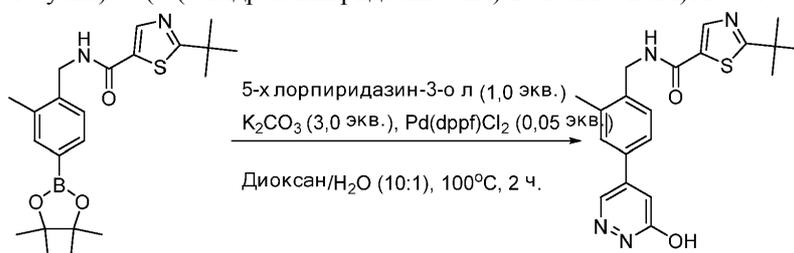
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,05 (с, 1H), 8,89 (т, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,26-8,23 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,25 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,84 (с, 2H), 4,62 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,78-1,72 (м, 4H).

Пример 113. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридазин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамид (I-114)



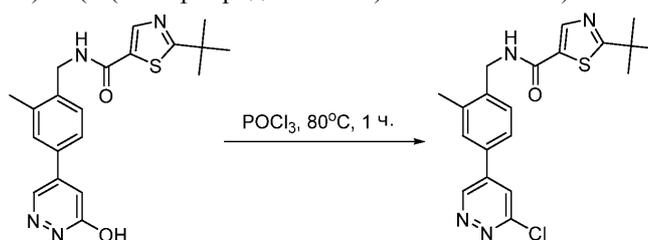
I-114

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида



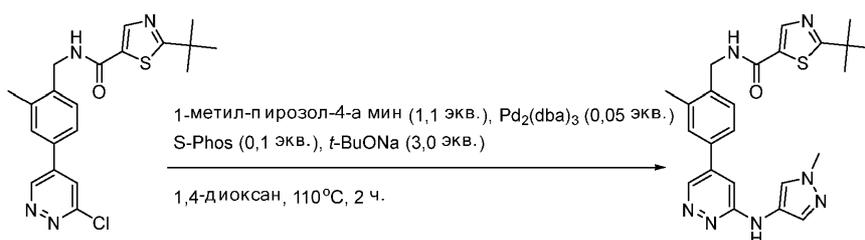
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата, начиная с 5-хлорпиридазин-3-ола. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-гидроксипиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида (200 мг, выход: 87%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 383,2.

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида



Смесь 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида (200 мг, 0,52 ммоль) в POCl_3 (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали, а остаток очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир/ $\text{EtOAc} = 1:1$) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиридазин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида (90 мг, выход: 43%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 401,1.

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридазин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида

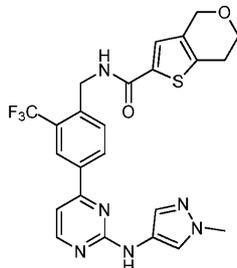


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиридазин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-

4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата, начиная с 1-метил-1Н-пиразол-4-амина. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиридазин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксоамида (7 мг, выход: 7%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 462,2.

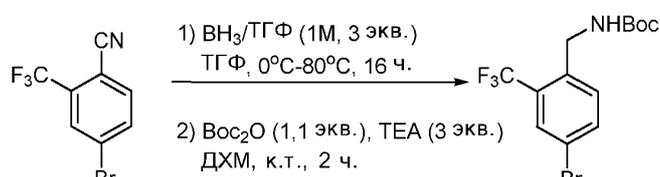
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,72 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,47-7,45 (м, 3H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,36 (с, 9H).

Пример 114. N-(4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксоамид (I-115)



I-115

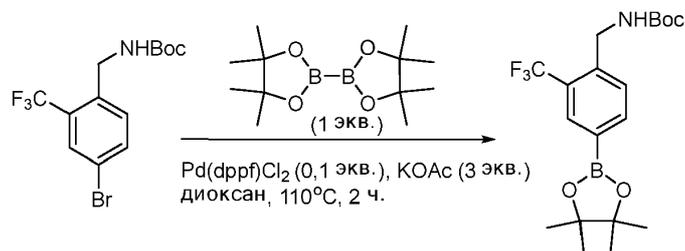
Синтез трет-бутил-4-бром-2-(трифторметил) бензилкарбамата



К раствору 4-бром-2-(трифторметил)бензонитрила (2,5 г, 10 ммоль) в ТГФ (10 мл) на ледяной/водяной бане медленно под азотом добавляли NH₃/ТГФ (1М, 30 мл, 30 ммоль, 3 экв.). После добавления смесь нагревали до 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и гасили метанолом, подкисляли с помощью раствора HCl (сопс.) в ЕА. Образованный преципитат собирали посредством фильтрования для получения белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в ДХМ (20 мл), после чего добавляли Boc₂O (2,38 г, 11 ммоль) и TEA (3,03 г, 30 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель разбавляли с помощью ДХМ (80 мл), промывали раствором соли (20 мл × 2). Органический слой высушивали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1/10) для получения трет-бутил-4-бром-2-(трифторметил)бензилкарбамата в виде белого твердого вещества (1,76 г, выход: 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 298,0.

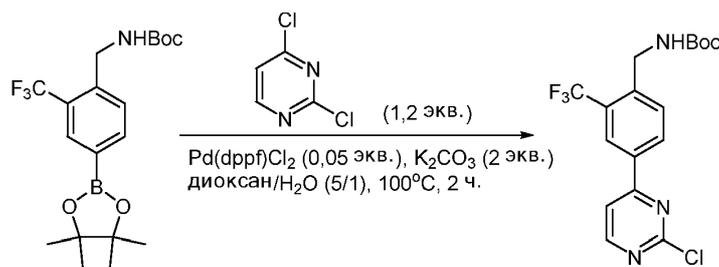
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,91 (уш, 1H), 4,44 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 1,45 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата. Очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем помощью (EtOAc/петролейный эфир = 1/10) для получения трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата (268 мг, выход: 45%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+Na)⁺: 424,1.

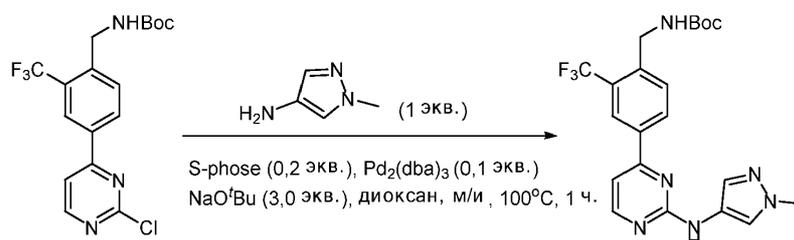
Синтез трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-4-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем с помощью (EtOAc/петролейный эфир = 1/5) для получения трет-бутил-4-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата (175 мг, выход: 70%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 388,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,70 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,25 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,00 (уш, 1H), 4,57 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

Синтез трет-бутил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата

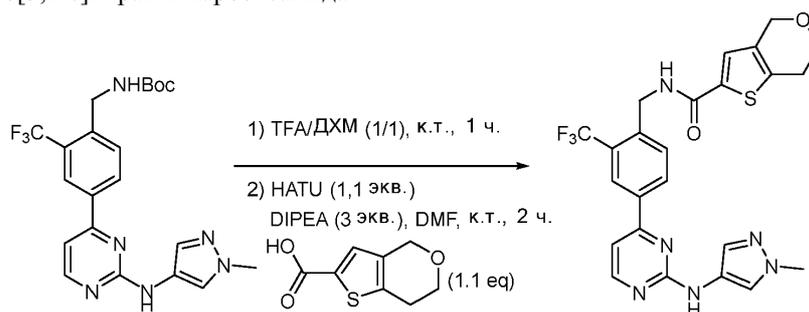


Синтез трет-бутил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 3/2) для получения трет-бутил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (105 мг, выход: 60%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 449,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,58 (с, 1H), 8,53 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,66 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

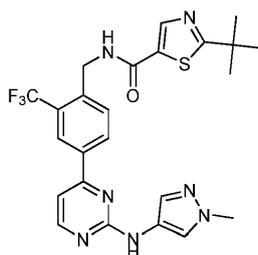
Синтез N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид



Синтез N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/ДХМ=1/25) для получения N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид (45 мг, выход: 75%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 515,0. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 99,25%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,15 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,31 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 4,84 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,89 (т, J = 5,6 Гц, 2H).

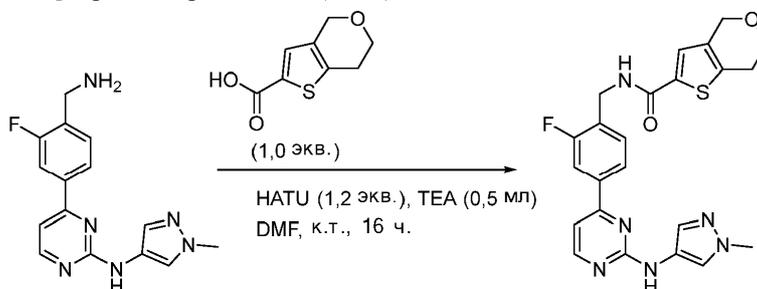
Пример 115. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)тиазол-5-карбоксамид. (I-116)

**I-116**

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/ДХМ=1/20) для получения 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (30 мг, выход: 57%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 516,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 98,40%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,59 (с, 1H), 9,30 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

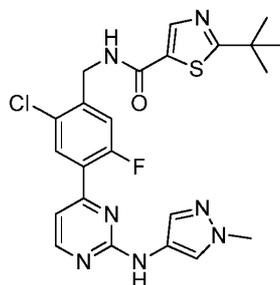
Пример 116. N-(2-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид (I-117)

**I-117**

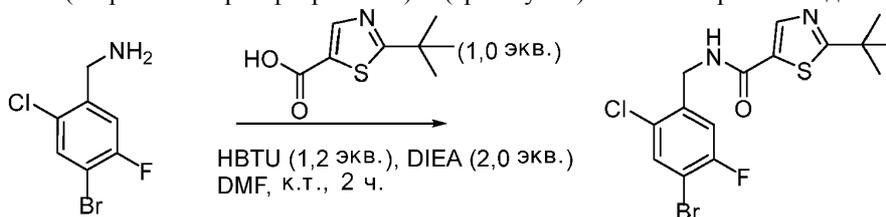
Синтез N-(2-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 115, начиная с (4-бром-2-фторфенил)метанамина. Получаемый продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EА = 2:1-1:2) для получения N-(2-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]пиран-2-карбоксамид (22 мг, выход: 24%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 465,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,77-7,74 (м, 2H), 7,53-7,50 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,40 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,69 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,97 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,89 (т, J = 5,6 Гц, 2H).

Пример 117. 2-(трет-Бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-118)

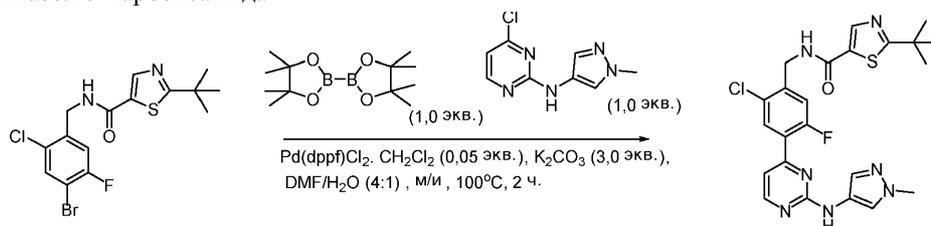
**I-118**

Получение N-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид



К раствору (4-бром-2-хлор-5-фторфенил)метанамина (427 мг, 2,31 ммоль) в 4 мл DMF добавляли 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту (500 мг, 2,10 ммоль), HBTU (955 мг, 2,52 ммоль) и DIEA (542 мг, 4,20 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. После разбавления водой (30 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенный органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1/4) для получения продукта N-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксиамида в виде бледно-желтого твердого вещества (540 мг, выход: 72%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 405,0.

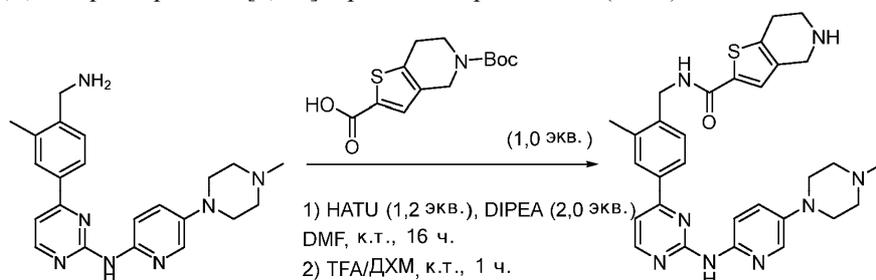
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида



Смесь N-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксиамида (240 мг, 0,60 ммоль), бис(пинаколато)дихлорид бора (156 мг, 0,60 ммоль), 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (136 мг, 0,60 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (48 мг, 0,06 ммоль), K_2CO_3 (246 мг, 1,80 ммоль) в DMF (8 мл) и воде (2 мл) нагревали при 100°C с помощью микроволнового облучения в течение 2 ч под азотом. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Органический слой высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения продукта 2-(трет-бутил)-N-(2-хлор-5-фтор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида в виде бледно-желтого твердого вещества (26 мг, выход: 9%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 500,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,61 (с, 1H), 9,25 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,51 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,10 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,36-7,34 (м, 1H), 7,13-7,10 (м, 1H), 5,54 (д, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

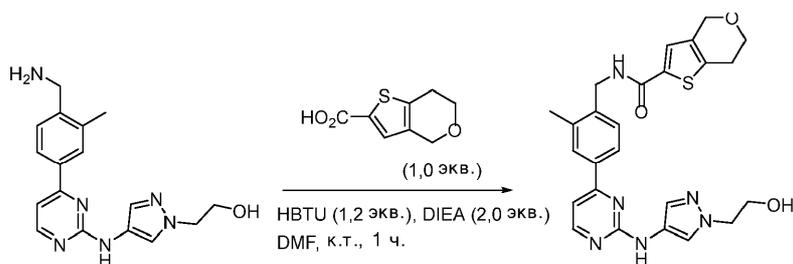
Пример 118. N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксиамид (I-119)



I-119

Синтез N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера I-72. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения продукта N-(2-метил-4-(2-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксиамида в виде бледно-желтого масла (12 мг, выход: 27%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 555,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,61 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,07-7,94 (м, 3H), 7,96 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J = 2,8$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 4,52 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,95-3,49 (м, 2H), 3,47 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 3,45-3,35 (м, 2H), 3,10 (т, $J = 6,0$ Гц, 4H), 2,90 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Пример 119. N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксиамид (I-120)

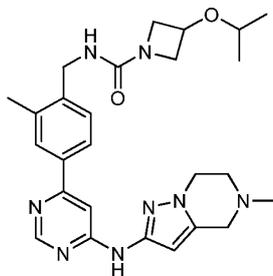


I-120

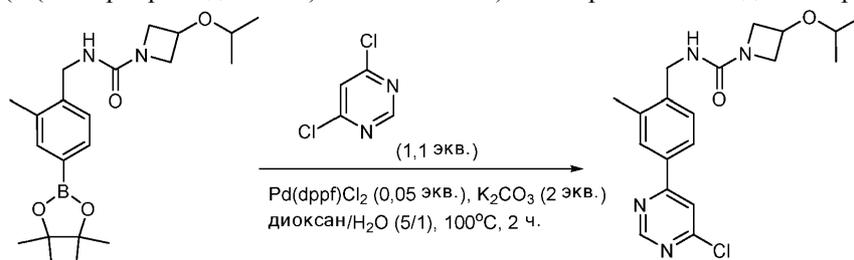
Синтез N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1/2, затем EA) для получения продукта N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 56%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,1. ВЭЖХ: (214 нм: 94%, 254 нм: 96%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 8,89 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,01-7,92 (м, 3H), 7,55 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,47 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,11 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,88 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,75-3,71 (м, 2H), 2,84 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H).

Пример 120. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (I-121)

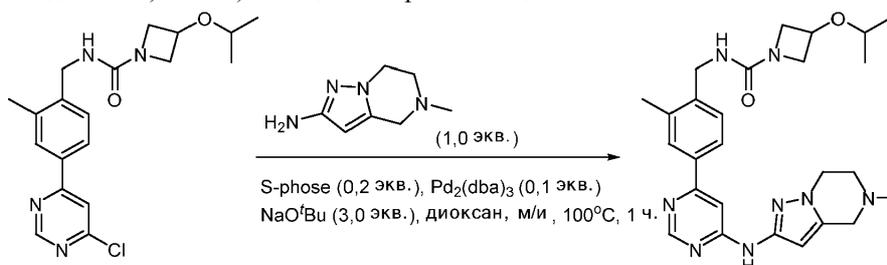


Синтез N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/ДХМ=1/30) для получения N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (130 мг, выход: 77%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 375,0.

Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

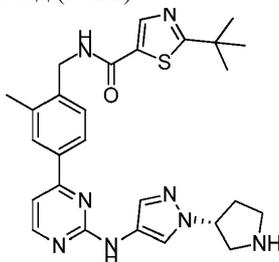


Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/ДХМ=1/20) для получе-

ния 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамида (30 мг, выход: 18%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,2. ВЭЖХ: (214 нм: 95,69%, 254 нм: 97,57%).

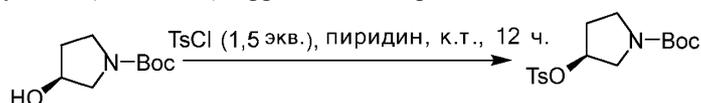
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,48 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,63 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,08-4,01 (м, 4H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 3,56-3,52 (м, 1H), 2,87 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,05 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 121. (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксаимид (I-122)



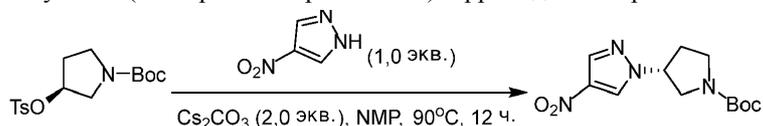
I-122

Синтез (S)-трет-бутил-3-(тозилоксипирролидин-1-карбоксилата



К смеси (S)-трет-бутил-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (1 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в пиридине (20 мл), добавляли TsCl (1,53 г, 7,95 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После того как его концентрировали, остаток разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и промывали водой (50 мл), HCl (1N, 50 мл), раствором соли (50 мл). Органический слой высушивали и концентрировали для получения (S)-трет-бутил-3-(тозилоксипирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, выход: 71%) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+Na)⁺: 364,0.

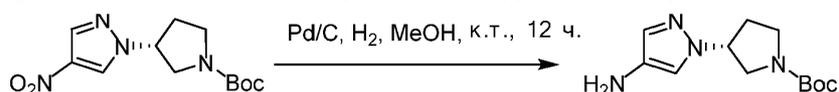
Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата



К смеси (S)-трет-бутил-3-(тозилоксипирролидин-1-карбоксилата (1,3 г, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (10 мл), добавляли 4-нитро-1H-пирозол (429 мг, 3,8 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (2,47 г, 7,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (50 мл × 4). Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (PE:EA = 3:1) для получения (R)-трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, выход: 47%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+Na)⁺: 305,1.

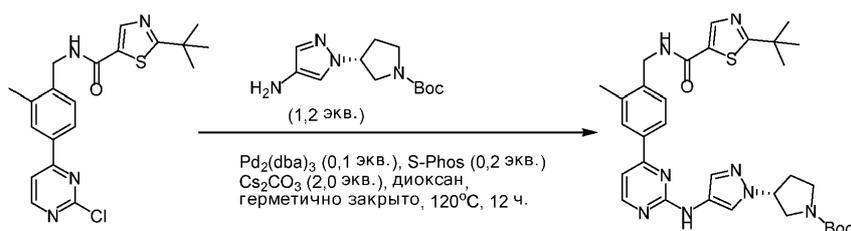
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,17 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 4,91-4,89 (м, 1H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 2H), 2,43-2,41 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-амино-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата



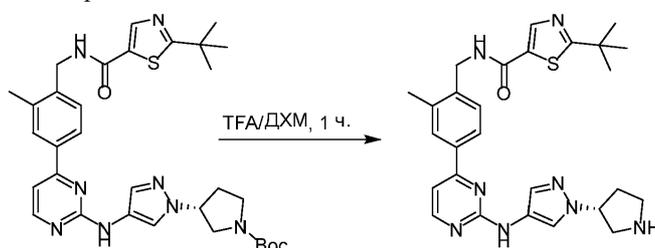
Смесь Pd/C (29 мг, 10 мас.%) и (R)-трет-бутил-3-(4-нитро-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (290 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 12 ч под атмосферой водорода (давление баллона). Катализатор отфильтровывали и концентрировали получаемый фильтрат для получения целевого соединения (R)-трет-бутил-3-(4-амино-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (260 мг, выход: 100%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 253,2.

Синтез (R)-трет-бутил-3-(4-((4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксаимидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата



К смеси 2-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (250 мг, 0,625 ммоль, 1,0 экв.) и (R)-трет-бутил-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (189 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл), быстро добавляли CS_2CO_3 (407 мг, 1,25 ммоль, 2,0 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (57 мг, 0,063 ммоль, 0,1 экв.) и S-Phos (51 мг, 0,13 ммоль, 0,2 экв.) под N_2 . Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. После охлаждения смесь концентрировали и разбавляли с помощью EtOAc (150 мл). Органическую фазу промывали раствором соли, высушивали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения (R)-трет-бутил-3-(4-((4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, выход: 53%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 617,3.

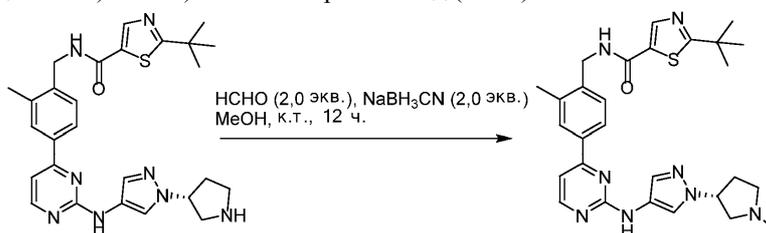
Синтез (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Раствор (R)-трет-бутил-3-(4-((4-(2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в TFA/ДХМ (0,5 мл/2 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (130 мг, выход: 77%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 517,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,34 (т, J = 4,4 Гц, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,66 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,19-3,16 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

Пример 122. (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-123)

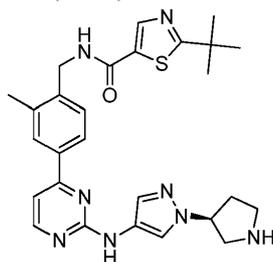


I-123

К раствору (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (170 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли $(\text{HCHO})_n$ (20 мг, 0,64 ммоль, 2,0 экв.) и NaBH_3CN (41 мг, 0,64 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ : MeOH = 10:1) для получения (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (53 мг, выход: 30%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 531,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97-7,95 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,96-4,89 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 2H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,25-2,19 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Пример 123. (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-124)

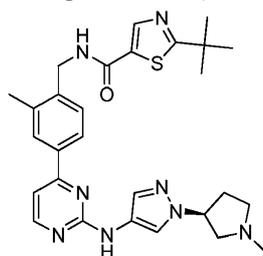


I-124

Синтез (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 121. Смесь концентрировали и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% TFA в воде, В: CH₃CN) для получения (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (51 мг, выход: 64%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 517,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,01-7,99 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,46 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 5,26-5,23 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 1H), 2,61-2,51 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,44-2,37 (м, 1H), 1,46 (с, 9H).

Пример 124. (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-125)

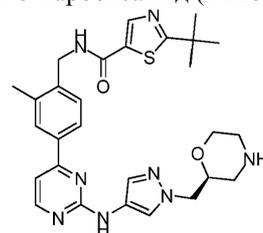


I-125

Синтез (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 122. Смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ:MeOH = от 25:1 до 10:1) для получения (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (76 мг, выход: 69%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 531,2.

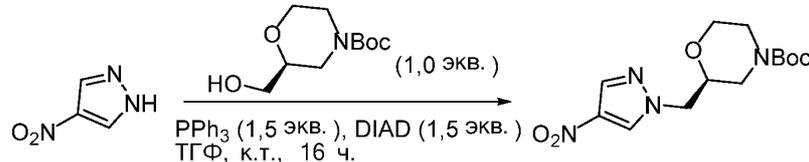
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,21-5,16 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,66-3,61 (м, 3H), 3,34-3,33 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,71-2,61 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H), 1,45 (с, 9H).

Пример 125. (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-126)



I-126

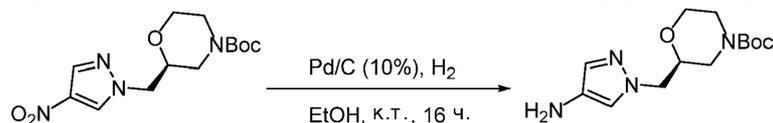
Получение (S)-трет-бутил-2-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



К раствору 4-нитро-1H-пиразола (1,0 г, 8,85 ммоль) в ТГФ (сухой, 25 мл), добавляли, соответственно, (S)-4-Вос-2-(гидроксиметил)морфолин (1,9 г, 8,85 ммоль, 1 экв.) и PPh_3 (3,5 г, 13,3 ммоль, 1,5 экв.). DIAD (2,69 г, 13,3 ммоль, 1,5 экв.) добавляли при 0°C под азотом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Затем растворитель удаляли. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:3) для получения (S)-трет-бутил-2-((4-нитро-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата в виде желтого масла (1,0 г, выход: 69%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 257,1.

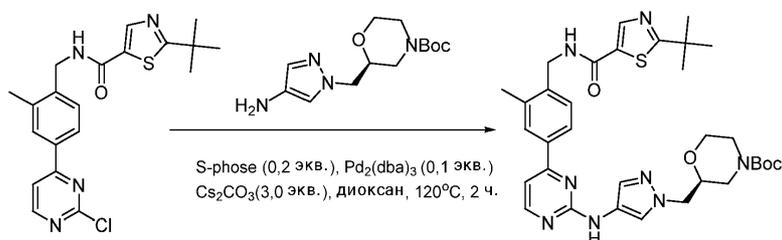
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,54 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,58-4,56 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 4,13-4,08 (м, 1H), 3,99-3,77 (м, 4H), 3,50-3,44 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Получение (S)-трет-бутил-2-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



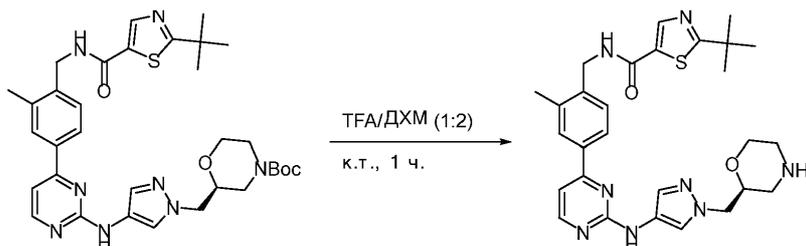
Синтез (S)-трет-бутил-2-((4-амино-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата являлся таким же, как и в случае (R)-трет-бутил-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата. После удаления катализатора фильтрат концентрировали, а неочищенный указанный в названии продукт (870 мг, выход: 96%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 283,2.

Получение (S)-трет-бутил-2-((4-((4-(4-((2-трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата



Синтез (S)-трет-бутил-2-((4-((4-(4-((2-трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)метил)морфолин-4-карбоксилата являлся таким же, как и в случае (R)-трет-бутил-3-(4-((4-(4-((2-трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии продукта в виде желтого твердого вещества (73 мг, выход: 73%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 647,3.

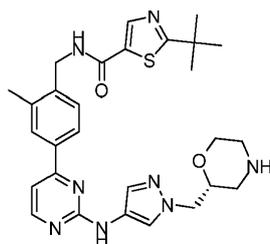
Получение (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 121. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход: 93%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 547,3. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,34 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,38-4,29 (м, 2H), 4,15-4,07 (м, 2H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,89 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

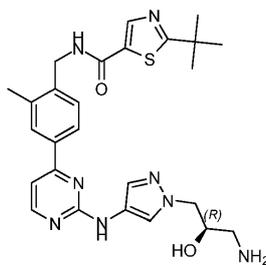
Пример 126. (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-128)

**I-128**

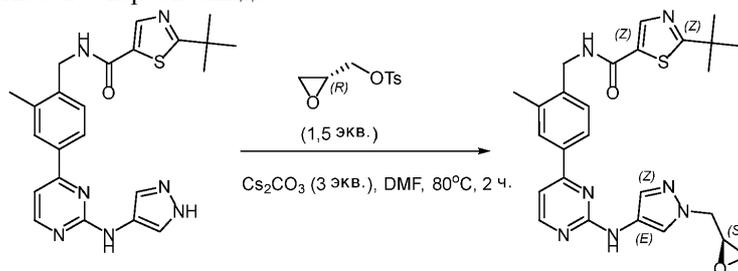
Синтез (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 121. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (R)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(морфолин-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (103 мг, выход: 82%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 547,3. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,02-7,99 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,36-4,33 (м, 2H), 4,12-4,08 (м, 2H), 3,83-3,81 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,88 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 127. (R)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида (I-127)

**I-127**

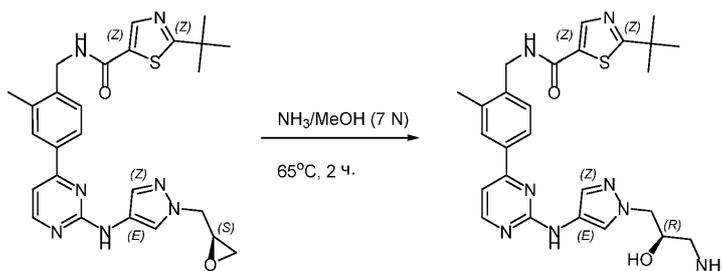
Синтез (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида



Смесь N-(4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида (223 мг, 0,5 ммоль) и CS₂CO₃ (487 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем добавляли (R)-оксиран-2-илметил-4-метилбензолсульфонат (171 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EA (80 мл), промывали раствором соли, высушивали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (MeOH/ДХМ = 1/20) для получения (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (65 мг, выход: 26%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 504,1.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,54 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,45 (д, J = 15,6 Гц, 1H), 4,10 (дд, J = 14,8, 6,4 Гц, 1H), 2,81 (т, J = 4,8 Гц, 1H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,42-2,41 (м, 4H), 1,39 (с, 9H).

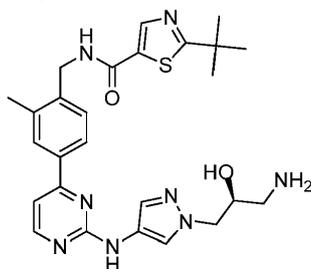
Синтез (R)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида



Раствор (S)-2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(оксиран-2-илметил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль) в 7N NH₃/MeOH (4 мл) нагревали до 65°C в течение 2 ч в герметично закрытой пробирке. Затем смесь охлаждали до к.т. и удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ (TFA/MeCN/вода в качестве подвижной фазы) для получения (R)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (62 мг, выход: 75%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,35 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 4,29-4,22 (м, 3H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).

Пример 128. (S)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-129)

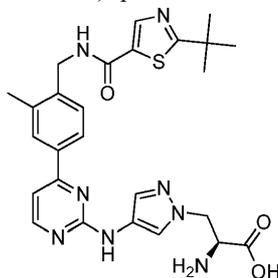


I-129

Синтез (S)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 127. После того как его концентрировали, остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения соединения (S)-N-(4-(2-((1-(3-амино-2-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (140 мг, выход: 92%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,2.

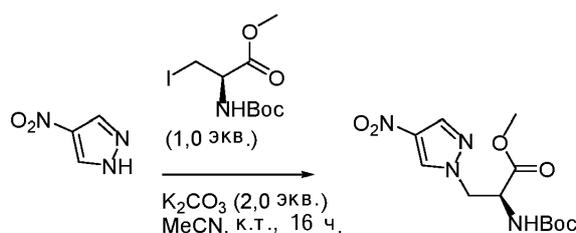
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,45 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,28-4,17 (м, 3H), 3,09-3,07 (м, 1H), 2,85-2,81 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Пример 129. (S)-2-амино-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (I-130)



I-130

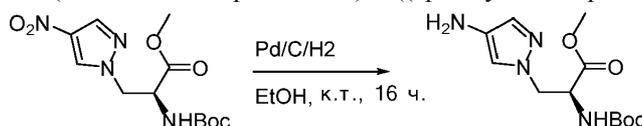
Получение (S)-метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата



К раствору 4-нитро-1H-пиразола (1,5 г, 13,2 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли (R)-метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-йодпропанат (2,7 г, 13,2 ммоль) и K_2CO_3 (2,2 г, 15,8 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Твердое вещество отфильтровывали, а фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 4:1) для получения продукта (S)-метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (1,44 г, выход: 21%) в виде желтой жидкости. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 259,0.

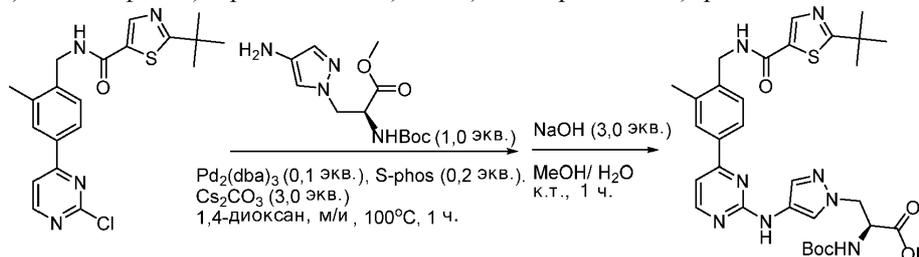
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,49 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,68-4,64 (м, 2H), 4,49-4,43 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 1,40 (с, 9H).

Получение (S)-метил 3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата



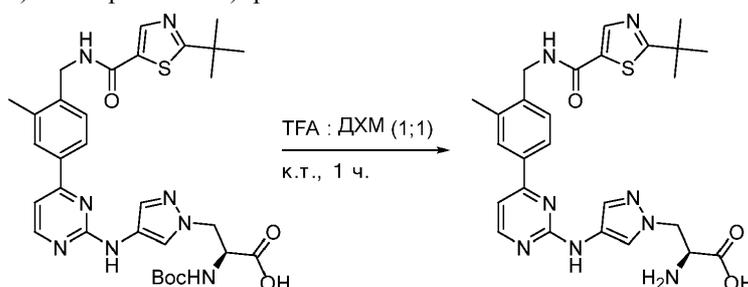
К раствору (S)-метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пропаноата (1,44 г, 4,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли Pd/C (144 мг, 10 мас.%). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч под атмосферой водорода (давление баллона). Затем смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт (1,29 г, выход: 99%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 285,1.

Получение (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты



Синтез (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты являлся таким же, как и в случае (R)-трет-бутил-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты в виде желтого твердого вещества (62 мг, выход: 56%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 635,2.

Получение (S)-2-амино-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты

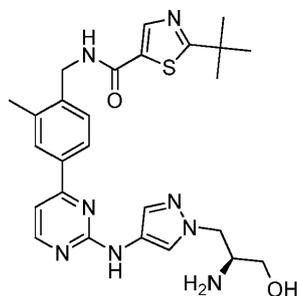


Синтез (S)-2-амино-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты являлся таким же, как и в случае примера 129. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения (S)-2-амино-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты в виде желтого твердого ве-

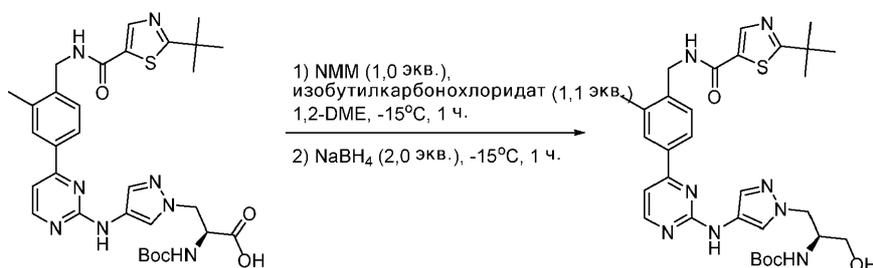
щества (90 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 535,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,55 (с, 1H), 9,13 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,47 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 3H), 7,67 (уш, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,55-4,94 (м, 3H), 4,35-4,27 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 130. (S)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-131)

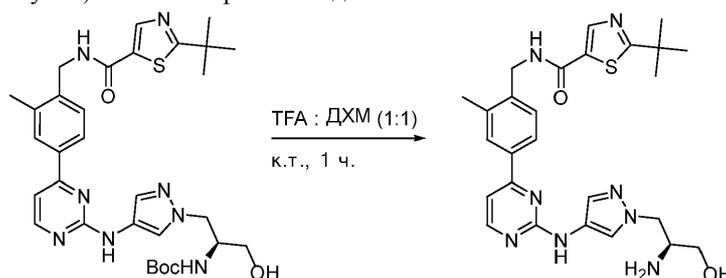


Получение (S)-трет-бутил-(1-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата



К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты (224 мг, 0,35 ммоль) в 15 мл DME добавляли NMM (35 мг, 0,35 ммоль), изобутилкарбонхлоридат (53 мг, 0,39 ммоль) при -15°C. Смесь перемешивали при -15°C в течение 20 мин. Твердое вещество отфильтровывали и добавляли NaBH₄ (27 мг, 0,70 ммоль) к фильтрату при -15°C. Затем смесь перемешивали при -15°C в течение еще 1 ч. После разбавления водой (4 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали с помощью H₂O (40 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт (300 мг, выход: 80%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

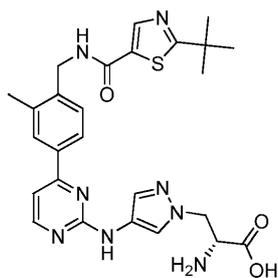
Получение (S)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез (S)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 121. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (S)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (64 мг, выход: 25%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,2. ВЭЖХ: (214 нм: 97%, 254 нм: 97%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 9,11 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,56 (уш, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,72-4,71 (м, 1H), 4,92 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 2H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Пример 131. (R)-2-амино-3-(4-((4-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановая кислота (I-132)

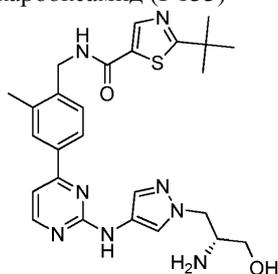


I-132

Синтез (R)-2-амино-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты являлся таким же, как и в случае примера 129. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃ в качестве подвижной фазы) для получения (R)-2-амино-3-(4-((4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты в виде желтого твердого вещества (55 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 535,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,54 (с, 1H), 9,13 (уш, 1H), 8,47 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,51-4,47 (м, 3H), 4,35-4,27 (м, 1H), 3,51-3,49 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

Пример 132. (R)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-133)

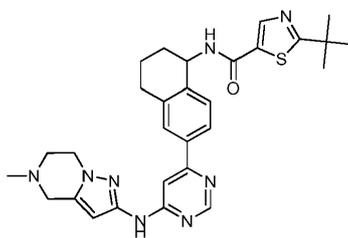


I-133

Синтез (R)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 130. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения (R)-N-(4-(2-((1-(2-амино-3-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход: 8%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 98%).

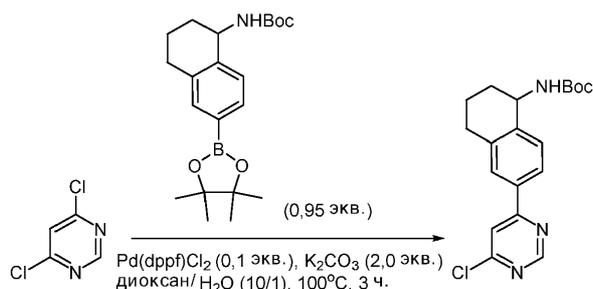
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,49 (с, 1H), 9,10 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,45 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,98-7,92 (м, 3H), 7,57 (уш, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,72-4,71 (м, 1H), 4,49 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,12-4,07 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

Пример 133. 2-(трет-Бутил)-N-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (I-134)



I-134

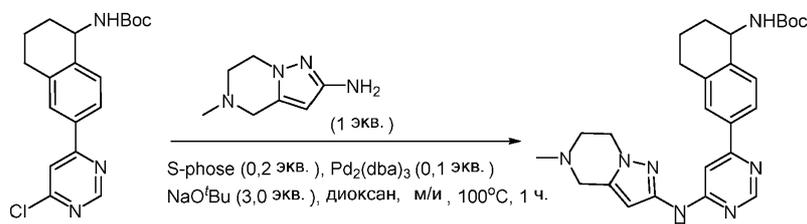
Синтез трет-бутил-(6-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(6-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Получали трет-бутил-(6-(6-хлорпиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамат (260 мг, выход: 68%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 359,9.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,01 (с, 1H), 7,84-7,82 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,50 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,81-4,79 (м, 1H), 2,92-2,81 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,88-1,74 (м, 3H), 1,49 (с, 9H).

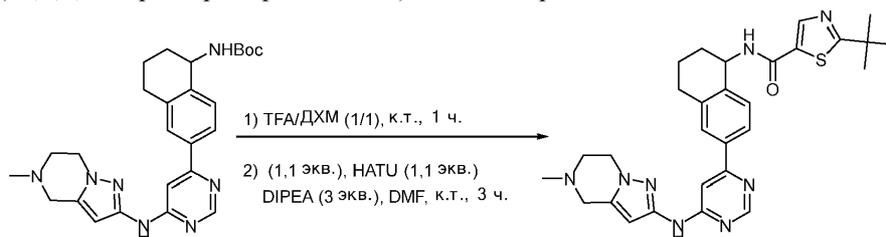
Синтез трет-бутил-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата



Синтез трет-бутил-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Получали трет-бутил-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)карбамат (100 мг, выход: 28%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 476,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,74 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,89-4,87 (м, 2H), 4,13 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,64 (с, 2H), 2,92 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,85-2,82 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 3H), 1,49 (с, 9H).

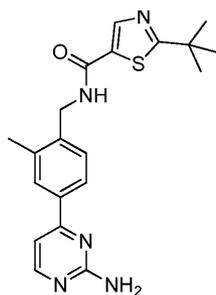
Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Получали 2-(трет-бутил)-N-(6-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)тиазол-5-карбоксамид (80 мг, выход: 70%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 542,8. ВЭЖХ: (214 нм: 99,33%, 254 нм: 97,39%).

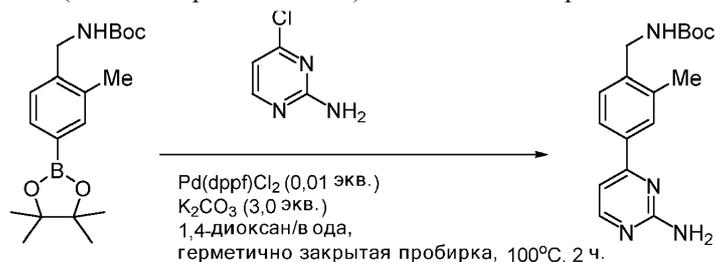
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,60 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,76-7,73 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,35-5,32 (м, 1H), 4,13 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,00-2,89 (м, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,17-2,13 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,96-1,91 (м, 2H), 1,46 (с, 9H).

Пример 134. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-135)



I-135

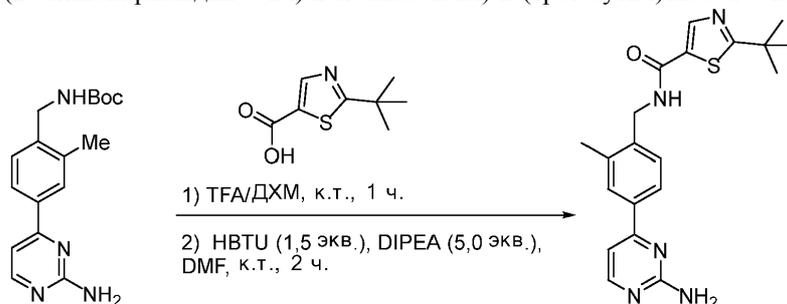
Синтез трет-бутил-4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата



К раствору трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (347 мг, 1,0 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (2 мл) добавляли 4-хлорпиримидин-2-амин (129 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl_2 (7,5 мг, 0,01 ммоль) и K_2CO_3 (414 мг, 3,0 ммоль) под N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Затем смесь гасили с помощью H_2O (60 мл) и экстрагировали с помощью ЕА (60 мл \times 3). Органические слои собирали, концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/ EtOAc = от 1:1 до 1:2) для получения трет-бутил-4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (257 мг, выход: 82%) в виде желтого твердого вещества ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 315,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,30 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,13 (уш, 2H), 4,77 (уш, 1H), 4,36 (д, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,48 (с, 9H).

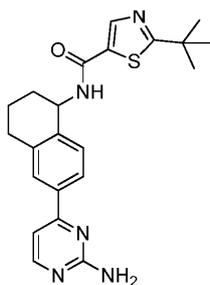
Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид



Смесь трет-бутил-4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (79 мг, 0,25 ммоль) в TFA/ДХМ (6 мл, 1:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После удаления растворителей остаток растворяли в DMF (4 мл), добавляли 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту (47 мг, 0,25 ммоль), HBTU (143 мг, 0,38 ммоль) и DIPEA (167 мг, 1,30 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение дополнительных 16 ч. После разбавления водой (60 мл) смесь экстрагировали с помощью этилацетата (80 мл \times 2). Объединенные экстракты выпаривали, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (62 мг, выход: 65%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 382,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (с, 1H), 8,27 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Пример 135. N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамид (I-136)

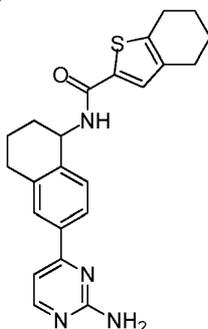


I-136

Синтез N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 134. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества (42 мг, выход: 26%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 408,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,98 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (дд, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,66 (с, 2H), 5,22-5,20 (м, 1H), 2,86-2,84 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 2H), 1,82-1,79 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

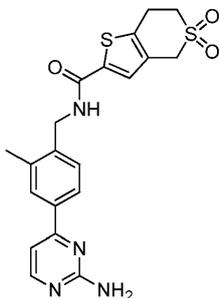
Пример 136. N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида (I-137)



Синтез N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 134. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(6-(2-аминопиримидин-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамида (50 мг, выход: 30%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 405,1. ВЭЖХ: (214 нм: 100,00%, 254 нм: 100,00%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,05 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,03 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 5,40-5,38 (м, 1H), 5,29 (уш, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 2,77 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,59 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 7H).

Пример 137. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксамида 5,5-диоксид (I-138)



I-138

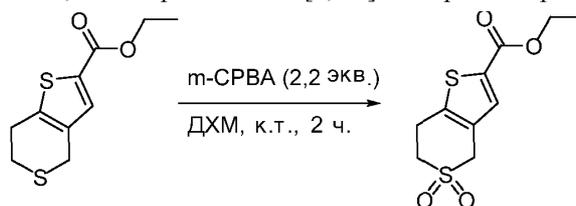
Синтез этил-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата



POCl_3 (2,12 г, 13,79 ммоль) по каплям добавляли к DMF (1,13 г, 15,52 ммоль) на ледяной бане. Добавляли ДХМ (20 мл), а баню удаляли, когда реакционная среда становилась пастообразной. Реакционную смесь поддерживали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем ее снова охлаждали до 0°C . Затем за 3 мин по каплям добавляли тетрагидротиопиран-4-он (1,0 г, 8,62 ммоль) в 10 мл ДХМ. Реакционную смесь поддерживали при 0°C в течение 2 ч, разбавляли с помощью ДХМ (250 мл), а затем промывали насыщенным водным раствором ацетата натрия в ледяной воде (100 мл). Органический слой высушивали, отфильтровывали, концентрировали. Неочищенное соединение растворяли в ДХМ (30 мл), затем добавляли этил-2-меркаптоацетат (1,66 г, 13,79 ммоль) и 1 мл ТЕА. Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем ее промывали водой и высушивали над сульфатом магния. После отфильтровывания и концентрирования остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:10) для получения этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата (900 мг, выход: 46%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 229,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,47 (с, 1Н), 4,32 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 3,10 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,93 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

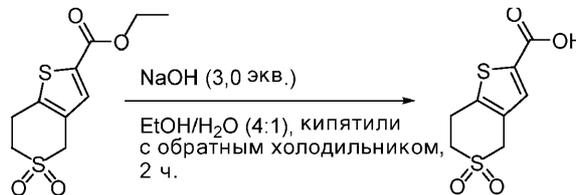
Синтез 5,5-диоксида этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата



К раствору этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата (300 мг, 1,32 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли м-CPBA (500 мг, 2,89 ммоль) по частям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После промывания насыщенным водным сульфитом натрия (40 мл) органическую фазу выпаривали, а остаток очищали с помощью преп. ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1:5) для получения 5,5-диоксида этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата в виде коричневого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 261,0.

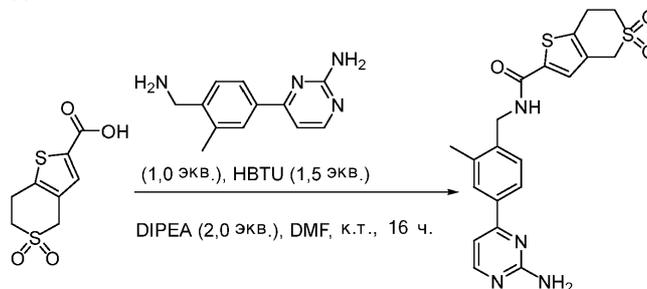
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,42 (с, 1Н), 4,34 (к, J = 7,2 Гц, 2Н), 4,24 (с, 2Н), 3,48 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 3,30 (т, J = 6,4 Гц, 2Н), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3Н).

Синтез 5,5-диоксида 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоновой кислоты



К раствору 5,5-диоксида этил-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата (180 мг, 0,692 ммоль) в EtOH/H₂O (4:1, 20 мл) добавляли гидроксид натрия (83 мг, 2,08 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После того как его концентрировали, остаток разбавляли водой (10 мл), подкисляли с помощью 1N HCl до pH 4-5. Преципитат собирали с помощью фильтрования и высушивали для получения 5,5-диоксида 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоновой кислоты (150 мг, выход: 93%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 233,0.

Синтез 5,5-диоксида N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксамид

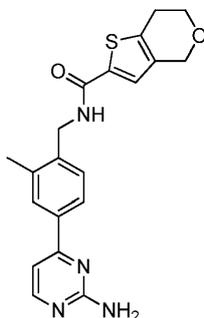


Синтез 5,5-диоксида N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 134, начиная с 5,5-диоксида 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоновой кислоты. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения 5,5-диоксида N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксамид (80

мг, выход: 29%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 429,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,99 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 8,28 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 4,44 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,46 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,35 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

Пример 138. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид (I-139)

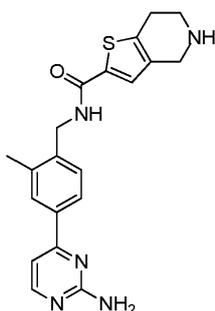


I-139

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 134, начиная с 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]пиран-2-карбоновой кислоты. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии продукта в виде белого твердого вещества (40 мг, выход: 44%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 381,1.

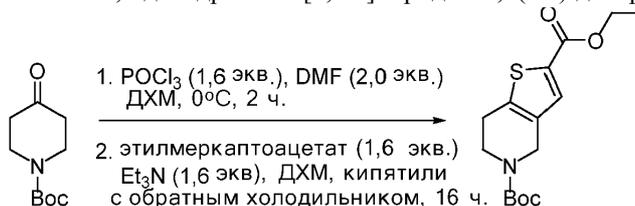
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04 (дд, J = 9,2, 1,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,98 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,91 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H).

Пример 139. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пириндин-2-карбоксамид (I-140)



I-140

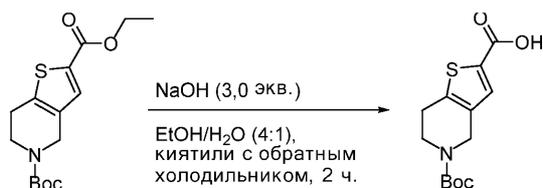
Синтез 5-трет-бутил-2-этил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-2,5(4H)-дикарбоксилата



Синтез 5-трет-бутил-2-этил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-2,5(4H)-дикарбоксилата являлся таким же, как и в случае этил-6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоксилата, начиная с трет-бутил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:10) для получения 5-трет-бутил-2-этил-6,7-дигидротиено[3,2-с]пириндин-2,5(4H)-дикарбоксилата (4,1 г, выход: 52%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 312,1.

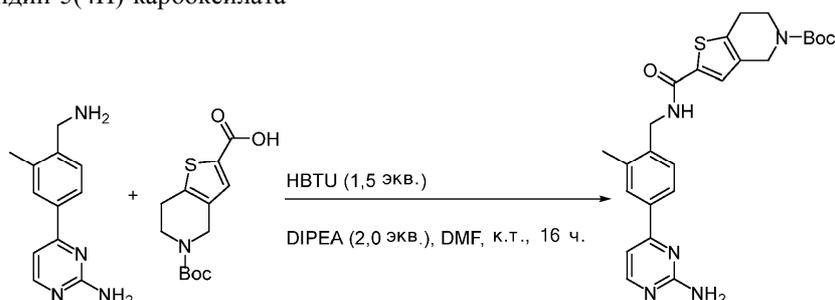
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,49 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,33 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,72 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 1,49 (с, 9H) 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Синтез 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пириндин-2-карбоновой кислоты



Синтез 5-(трет-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты являлся таким же, как и в случае 5,5-диоксида 6,7-дигидро-4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт (500 мг, выход: 55%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 284,1.

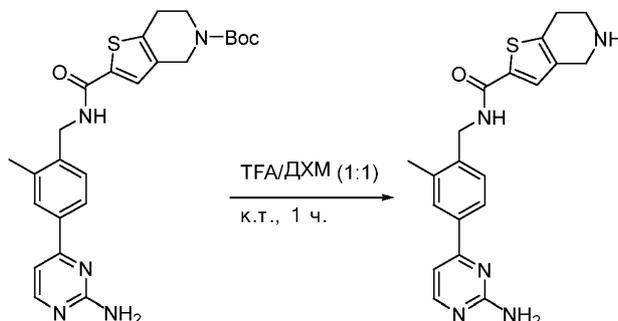
Синтез трет-бутил-2-((4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)карбамоил)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата



Синтез трет-бутил-2-((4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)карбамоил)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 134. Неочищенный продукт трет-бутил-2-((4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)карбамоил)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилат (200 мг, выход: 66%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 480,2.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,34 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,37 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,23 (с, 1Н), 7,03 (д, J = 5,2 Гц, 1Н), 6,07 (уш, 1Н), 5,09 (уш, 2Н), 4,65 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 4,46 (с, 2Н), 3,72 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,85 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 1,48 (с, 9Н).

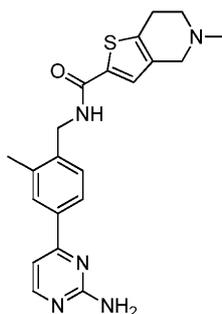
Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид



Смесь трет-бутил-2-((4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)карбамоил)-6,7-дигидроотиено[3,2-с]пиридин-5(4Н)-карбоксилата (200 мг, 0,418 ммоль) в TFA/ДХМ (1:1, 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток доводили до pH 8 с помощью насыщенного водного бикарбоната натрия и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (100 мг, выход: 63%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 380,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

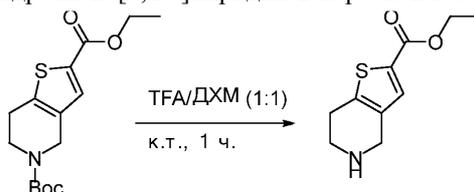
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,81 (т, J = 6,0 Гц, 1Н), 8,28 (д, J = 5,6 Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1Н), 7,09 (д, J= 5,6 Гц, 1Н), 6,63 (с, 2Н), 4,44 (д, J = 5,6 Гц, 2Н), 3,72 (с, 2Н), 2,94 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,69 (т, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,38 (с, 3Н).

Пример 140. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидроотиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид (I-141)



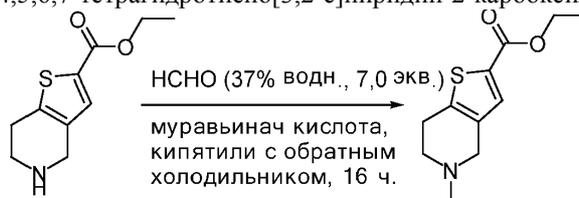
I-141

Синтез этил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата



Синтез этил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата являлся таким же, как и в случае N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксимида. Неочищенный этил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилат (678 мг, выход: 100%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 212,1.

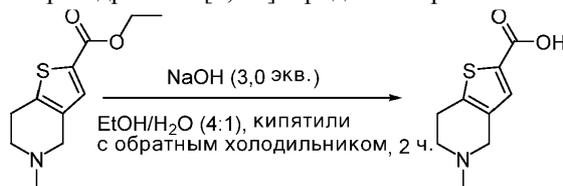
Синтез этил-5-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата



К раствору этил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата (678 мг, 3,22 ммоль) в муравьиной кислоте (30 мл) добавляли формалин (37%, 1,8 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток доводили до pH 8 с помощью 1N NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×2). Объединенные экстракты промывали раствором соли, высушивали, очищали с помощью преп. ТСХ (EtOAc/петролейный эфир = 1:1) для получения этил-5-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксилата (130 мг, выход: 18%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 226,1.

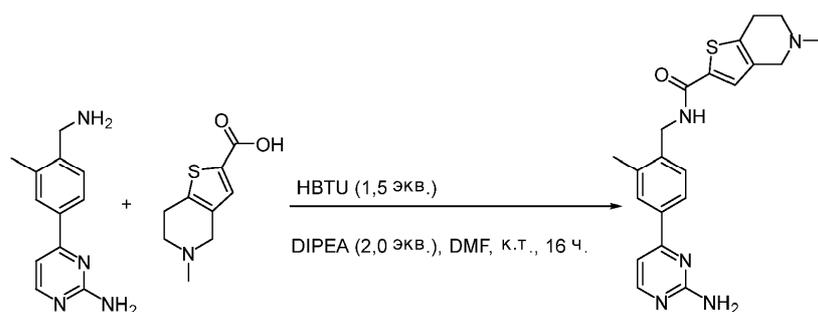
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,44 (с, 1H), 4,32 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,95 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,76 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,35 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

Синтез 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты



Синтез 5-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоновой кислоты являлся таким же, как и в случае 5,5-диоксида 6,7-дигидро-4H-тиено[3,2-c]тиопиран-2-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт (100 мг, выход: 88%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 198,1.

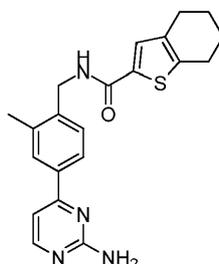
Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидроthieno[3,2-c]пиридин-2-карбоксимида



Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 134. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения соединения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-2-карбоксиамида (53 мг, выход: 43%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 394,2. ВЭЖХ: (214 нм: 100%, 254 нм: 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,83 (т, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,63 (с, 2H), 4,45 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,38 (с, 2H), 2,82 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,64 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

Пример 141. N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксиамид (I-142)

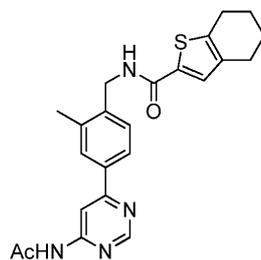


I-142

Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 134. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (120 мг, выход: 55%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 379,1. ВЭЖХ: (214 нм: 98%, 254 нм: 99%).

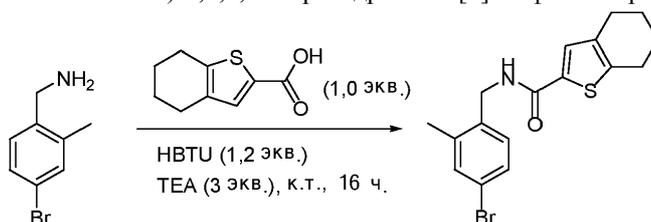
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,34 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,04 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,97 (уш, 1H), 5,13 (уш, 2H), 4,65 (д, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J = 6,0$ Гц, 2H), 2,61 (т, $J = 6,4$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,86-1,71 (м, 4H).

Пример 142. N-(4-(6-ацетамидопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксиамид (I-143)



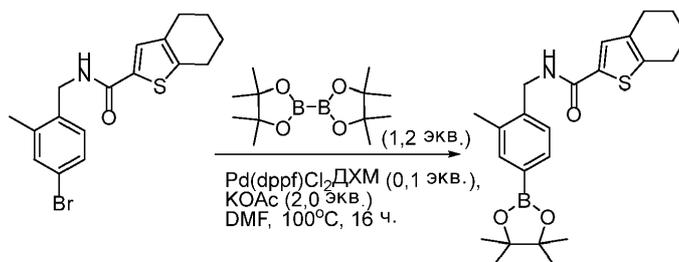
I-143

Синтез N-(4-(6-бром-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксиамида



К раствору 4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,1 г, 12 ммоль) в 30 мл DMF добавляли (4-бром-2-метилфенил)метанамин (2,4 г, 12 ммоль), НВТУ (5,4 г, 14,4 ммоль) и ТЕА (3,6 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После разбавления водой (100 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл ×2). Объединенный органический слой промывали с помощью H₂O (80 мл ×2), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:5) для получения *N*-(4-бром-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (3,8 г, выход: 86%). ЭРИ-МС: 364,1 (M+H)⁺.

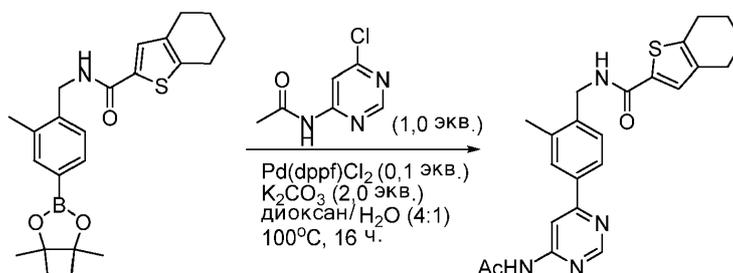
Синтез *N*-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид



К раствору *N*-(4-бром-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид (1 г, 2,7 ммоль) и бис(пинаколато)диборона (740 мг, 3,2 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли KOAc (544 мг, 5,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂DCM (112 мг, 0,14 ммоль), соответственно. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч под N₂. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл ×2). Органический слой промывали раствором соли (80 мл), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:4) для получения *N*-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (883 мг, выход: 76%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 412,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,65 (с, 1H), 7,63 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,88 (уш, 1H), 4,61 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,56 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,86-1,76 (м, 4H), 1,34 (с, 12H).

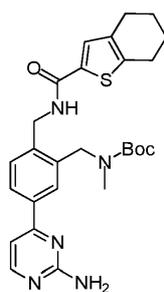
Синтез *N*-(4-(6-ацетамидопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид



Синтез *N*-(4-(6-ацетамидопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения *N*-(4-(6-ацетамидопиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (60 мг, выход: 41%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 421,1. ВЭЖХ: (214 нм: 99%, 254 нм: 97%).

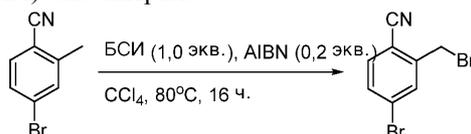
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,82 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,08 (уш, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,85 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,35 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,94 (уш, 1H), 4,59 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,54 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,79-1,71 (м, 4H).

Пример 143. трет-Бутил-5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[*b*]тиофен-2-карбоксамидо)метил)бензил(метил)карбамат (I-144)



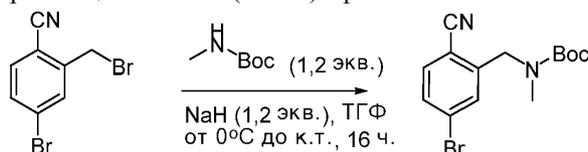
I-144

Синтез 4-бром-2-(бромметил)бензонитрила



К раствору 4-бром-2-метилбензонитрила (2 г, 10,2 ммоль) в 15 мл CCl_4 добавляли БСИ (1,8 г, 10,2 ммоль) и АТВН (340 мг, 2,08 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После разбавления водой (30 мл) смесь экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл $\times 2$). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2O (30 мл $\times 2$), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Нечистый продукт применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

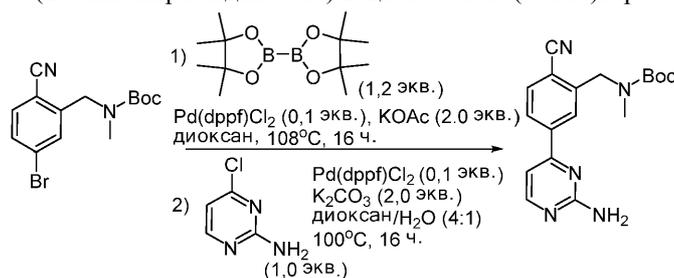
Синтез трет-бутил-5-бром-2-цианобензил(метил)карбамата



К раствору трет-бутилметилкарбамата (3,5 г, 26,4 ммоль) в сухом DMF (15 мл) добавляли NaH (0,64 г, 26,4 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем добавляли раствор 4-бром-2-(бромметил)бензонитрила (6,0 г, 22 ммоль) в DMF (15 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение еще 16 ч. После разбавления водой (50 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл $\times 2$). Объединенный органический слой промывали с помощью H_2O (60 мл $\times 2$), высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EA/PE = 1:10) для получения трет-бутил-5-бром-2-цианобензил(метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (900 мг, выход: 13%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{Na}^+$): 347,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,54-7,51 (м, 3H), 4,60-4,58 (м, 2H), 2,95-2,89 (м, 3H), 1,50-1,43 (м, 9H).

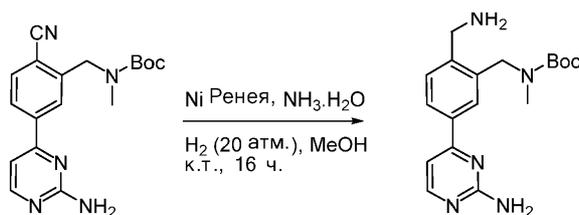
Синтез трет-бутил-5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-цианобензил(метил)карбамата



Синтез трет-бутил-5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-цианобензил(метил)карбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:5) для получения трет-бутил-5-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-цианобензил(метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (1,6 г, выход: 64%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 340,2.

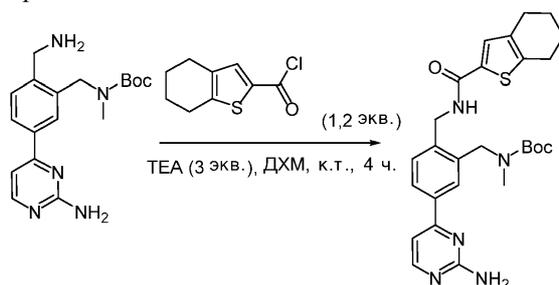
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,33 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 2,91-2,89 (м, 3H), 1,17-1,15 (м, 9H).

Синтез трет-бутил-2-(аминометил)-5-(2-аминопиримидин-4-ил)бензил(метил)карбамата



К раствору трет-бутил-5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-цианобензил(метил)карбамата (1,6 г, 4,7 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли Ni Ренея (160 мг) и NH₃·H₂O (3 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч под атмосферой водорода. Катализатор отфильтровывали, а фильтрат концентрировали для получения трет-бутил-2-(аминометил)-5-(2-аминопириимидин-4-ил)бензил(метил)карбамата в виде бесцветного масла (1,04 г, выход: 65%), которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+N)⁺: 344,1.

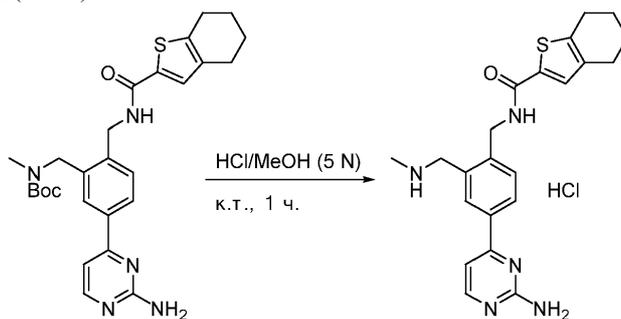
Синтез трет-бутил-5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)метил)бензил(метил)карбамата



Синтез трет-бутил-5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)метил)бензил(метил)карбамата являлся таким же, как и в случае примера I-7. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1:4) для получения трет-бутил-5-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамидо)метил)бензил(метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (600 мг, выход: 51%). ЭРИ-МС (M+N)⁺: 508,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,11 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,76 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,47 (с, 9H).

Пример 144. N-(4-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((метиламино)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-145)

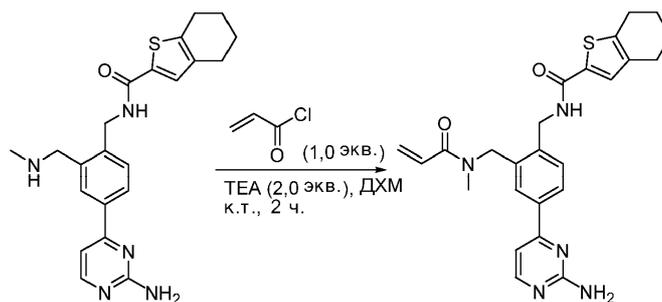


I-145

Синтез N-(4-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((метиламино)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 139. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((метиламино)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид в виде белого твердого вещества (21 мг, выход: 58%). ЭРИ-МС (M+N)⁺: 408,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,47-9,45 (м, 2H), 9,29 (с, 1H), 8,51 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (уш, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,50-7,49 (м, 1H), 4,60 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,37 (с, 2H), 2,72-2,67 (м, 5H), 2,56-2,55 (м, 2H), 1,75-1,73 (м, 4H).

Пример 145. N-(4-(2-аминопириимидин-4-ил)-2-((N-метилакриламидо)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксамид (I-146)

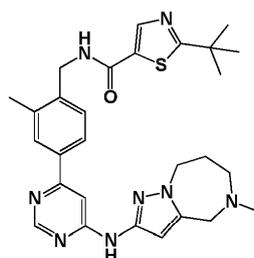


I-146

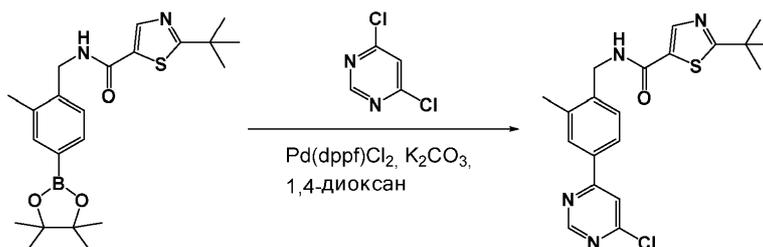
Синтез N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-((N-метилакриламидо)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 143. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-аминопиримидин-4-ил)-2-((N-метилакриламидо)метил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-2-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 28%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 462,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,91-8,89 (м, 1H), 8,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79-7,63 (м, 1H), 7,53-7,52 (м, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 6,91-6,70 (м, 2H), 6,22-6,19 (м, 1H), 5,78-5,63 (м, 1H), 4,87-4,76 (м, 2H), 4,47-4,46 (м, 2H), 3,02-2,97 (м, 3H), 2,73 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,58 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 1,78-1,72 (м, 4H).

Пример 146. 2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]диазепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид



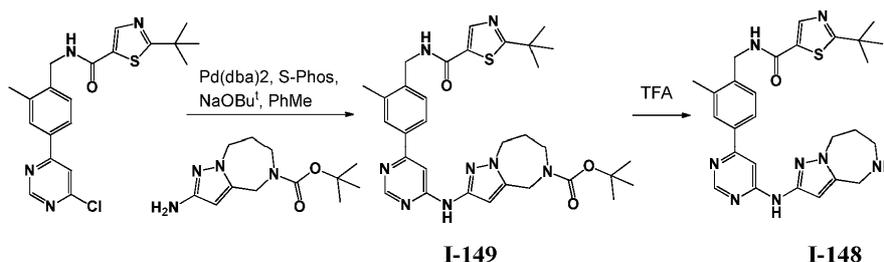
I-147



Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксиамида.

Смесь 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)тиазол-5-карбоксиамида (2,5 г, 6,0 ммоль) и пиримидина, 4,6-дихлор- (1,08 г, 7,24 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) дегазировали в течение 5 мин. Затем добавляли воду (2,0 мл, 110 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (493 мг, 0,60 ммоль) и карбонат калия (1,67 г, 12,07 ммоль), дегазировали в течение еще 5 мин и нагревали реакционную смесь при 110°C в течение 2 ч. После окончания реакции смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой. Органическую фазу высушивали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагеле (градиент EtOAc/гептан от 10/90 до 100/0) для получения указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (1,82 г). ЖХМС: ВУ 1,75 мин; МН⁺ 401,1;

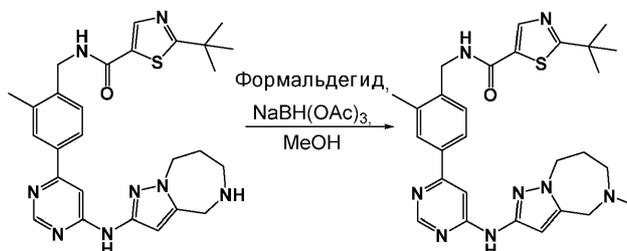
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,02 - 9,17 (м, 2H), 8,31 (д, J = 12,80 Гц, 2H), 8,02 - 8,15 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 4,50 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).



Синтез трет-бутил-2-((6-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-4-ил)амино)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-5(6Н)-карбоксилата (I-149) и 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-148). Смесь 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (200 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутилового эфира 2-амино-7,8-дигидро-4Н,6Н-1,5,8а-триаза-азулен-5-карбоновой кислоты (164 мг, 0,65 ммоль) в толуоле (6,0 мл, 56 ммоль) дегазировали в течение 5 мин, затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (41 мг, 0,1 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (46 мг, 0,05 ммоль) и трет-бутоксид натрия (144 мг, 1,5 ммоль), дегазировали в течение еще 5 мин, а реакционную смесь нагревали в микроволновом излучении при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой. Органические фазы высушивали, концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (градиент ДХМ + от 1 до 10% 2М NH₃/MeOH) для получения трет-бутил-2-((6-(4-((2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-4-ил)амино)-7,8-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-5(6Н)-карбоксилата (I-149) в виде светло-желтого порошка (ЖХМС: ВУ 1,37 мин; МН⁺ 617,3), который затем растворяли в метиленхлориде (4,0 мл, 62 ммоль), обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,4 мл, 5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Удаляли растворитель.

Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO (обратно-фазовая, градиент ACN/вода/ОД мас.% TFA) для получения 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-148) в виде желтого порошка (48 мг, соль TFA). ЖХМС: ВУ 0,97 мин; МН⁺ 517,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,27 (уш. с, 1H), 8,98 - 9,18 (м, 3H), 8,70 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,72 - 7,87 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,70 (уш. с, 1H), 4,31 - 4,60 (м, 6H), 3,41 (уш. с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,02 (уш. с, 2H), 1,39 (с, 9H).

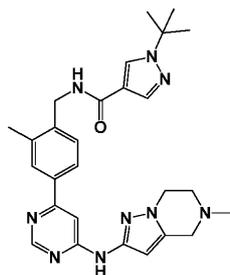


Синтез 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (I-147).

2-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а][1,4]диазепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид (30,0 мг, 0,06 ммоль) растворяли в метаноле (1,0 мл) и формальдегиде (0,5 мл, 20 ммоль). Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (62 мг, 0,29 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом излучении при 100°C в течение 10 мин. ЖХМС показала завершение реакции. Неочищенный продукт очищали с помощью ВЭЖХ для получения указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (16 мг, соль TFA). ЖХМС: DВУ 0,96 мин; МН⁺ 531,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,36 (уш. с, 1H), 9,12 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,70 - 7,89 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 4,27 - 4,76 (м, 6H), 3,36 - 3,71 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 1,85 - 2,28 (м, 2H), 1,39 (с, 9H).

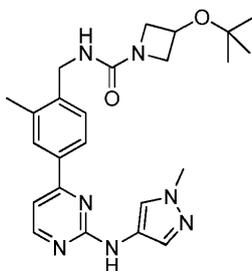
Пример 147. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид

**I-150**

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (I-150) являлся таким же, как и в случае примера 62, за исключением того, что 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту для получения указанного в названии соединения в виде желтого плотного порошка (45 мг). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 500,3.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,80 (с, 1H), 8,68 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,67-7,81 (м, 2H), 7,53 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 6,61 (уш. с, 1H), 4,61 (д, J = 15,56 Гц, 4H), 4,47 (т, J = 5,77 Гц, 2H), 3,87 (т, J = 5,77 Гц, 2H), 3,12 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,63 (с, 9H).

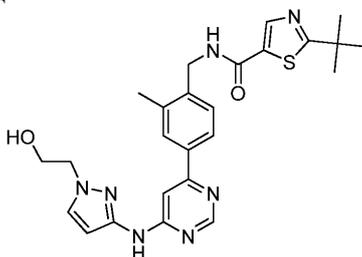
Пример 148. 3-(трет-Бутоксид)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

**I-152**

Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (I-152) являлся таким же, как и в случае примера 19, за исключением того, что 3-(трет-бутоксид)азетидин заменяли на 4-(трифторметил)пиперидин для получения продукта в виде твердого вещества (70 мг, выход: 20%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 450,3.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,48 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,02 Гц, 1H), 7,92 (с, 3H), 7,55 (уш. с, 1H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,02 Гц, 1H), 6,83 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 4,38 - 4,55 (м, 1H), 4,22 (д, J = 5,27 Гц, 2H), 4,03 (т, J = 7,65 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,53 - 3,68 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,04 - 1,14 (м, 9H).

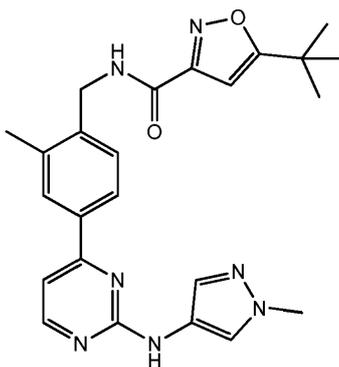
Пример 149. 2-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид

**I-151**

Синтез 2-(трет-бутил)-N-(4-(6-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)тиазол-5-карбоксамид (I-151) являлся таким же, как и в случае примера 62, начиная с 2-(3-амино-1H-пиразол-1-ил)этанола. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,99 (с, 1H), 9,14 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,85 (м, 2H), 7,62 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,40 (ушд, 1H), 4,92 (ушд, 1H), 4,49 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,09 (т, J = 7,65 Гц, 2H), 3,75 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).

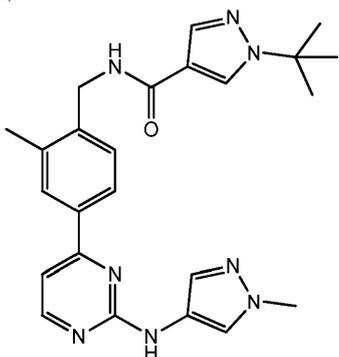
Пример 150. 5-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоксамид

**I-153**

Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоамида (I-153) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 5-(трет-бутил)изоксазол-3-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (39 мг, выход 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 446.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,86 - 7,97 (м, 3H), 7,72 - 7,81 (м, 1H), 7,42 - 7,54 (м, 1H), 7,15 - 7,24 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,67 - 4,74 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,38 (с, 9H).

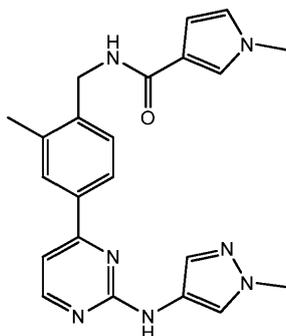
Пример 151. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

**I-154**

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксиамида (I-154) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (30 мг, выход 23%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 446.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 7,97 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,86 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 7,59 (уш. с, 1H), 7,34 - 7,41 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,48 - 1,52 (м, 9H).

Пример 152. 1-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиррол-3-карбоксамид

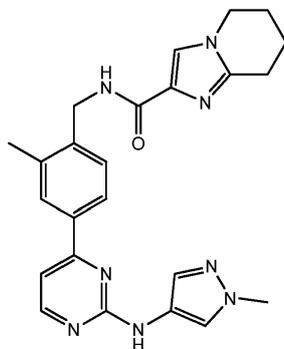
**I-155**

Синтез 1-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-

пиррол-3-карбоксиамида (I-155) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 1-метил-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (35 мг, выход 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 402.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,21 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 7,79 (уш. м, 4H), 7,67 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,06 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

Пример 153. N-(2-Метил-4-(2-((1-метил-1Н-пирразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксаимид

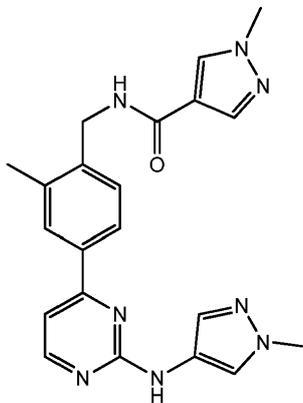


I-156

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пирразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоксиамида (I-156) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (20 мг, выход 27%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 443.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,21 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 4,02 Гц, 3H), 7,67 (с, 2H), 7,40 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,05 (т, J = 5,52 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,28 (д, J = 1,51 Гц, 2H), 2,84 - 2,96 (м, 3H), 2,56 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,90 - 2,06 (м, 4H).

Пример 154. 1-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пирразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пирразол-4-карбоксаимид

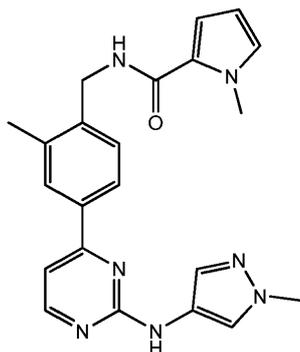


I-157

Синтез 1-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пирразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пирразол-4-карбоксиамида (I-157) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 1-метил-1Н-пирразол-4-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (90 мг, выход 60%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 403.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,21 (д, J = 6,27 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,79 - 7,86 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,71 (уш. с, 1H), 7,40 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 6,02 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,87 (уш. с, 6H), 2,41 (с, 3H).

Пример 155. 1-Метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пирразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пиррол-2-карбоксаимид

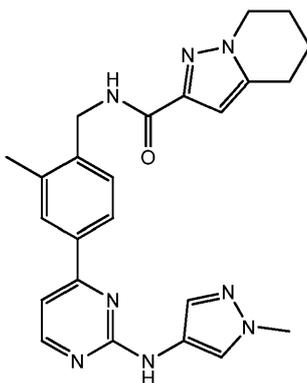


I-158

Синтез 1-метил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиррол-2-карбоксамида (I-158) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 1-метил-1H-пиррол-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (40 мг, выход 30%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 402.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,13 (уш. с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,90 - 7,95 (м, 4H), 7,76 (с, 1H), 7,50 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 6,53 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,63 (дд, J = 1,38, 3,89 Гц, 1H), 6,24 (уш. с, 1H), 6,12 (дд, J = 2,76, 3,76 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,95 (с, 3H).

Пример 156. N-(2-Метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамида

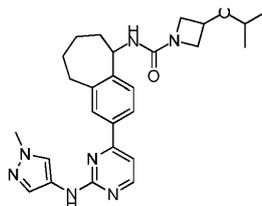


I-159

Синтез N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоксамида (I-159) являлся таким же, как и в случае примера 1, за исключением того, что 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-2-карбоновую кислоту заменяли на 2-(трет-бутил)тиазол-5-карбоновую кислоту. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ для получения продукта в виде твердого вещества (50 мг, выход 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 443.

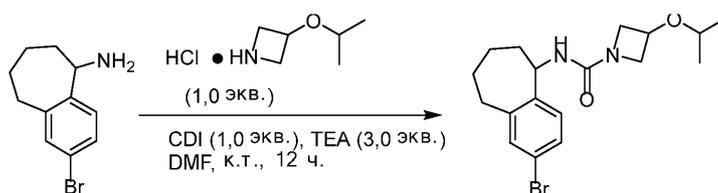
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,35 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 7,95 - 8,09 (м, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,18 (т, J = 6,02 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,87 (т, J = 6,27 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,09 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 1,85 - 1,98 (м, 2H).

Пример 157. 3-Изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамида



I-160

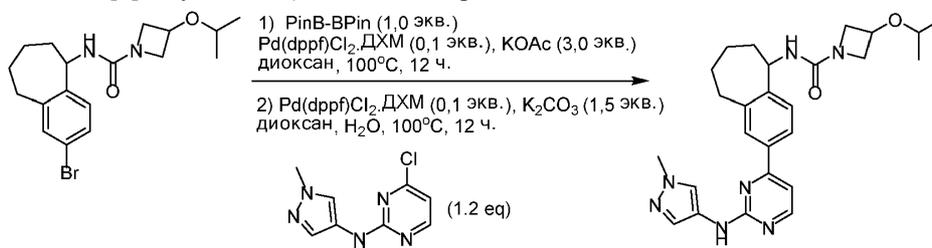
1. Синтез N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида



К смеси 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-амина (200 мг, 0,84 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли CDI (118 мг, 0,84 ммоль) и TEA (340 мг, 3,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли гидрохлорид 3-изопропоксиазетидина (127 мг, 0,84 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при к.т. в течение еще 12 ч. После разбавления с помощью CH_2Cl_2 (150 мл) смесь промывали раствором соли (50 мл $\times 2$). Органическую фазу концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% NH_3 в воде, В: CH_3CN) для получения N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида (290 мг, выход: 74%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+1$)⁺: 381,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,27-7,23 (м, 2H), 7,08 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,98-4,97 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 4,16-4,11 (м, 2H), 3,89-3,84 (м, 2H), 3,64-3,58 (м, 1H), 2,87-2,70 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 5H), 1,54-1,49 (м, 1H), 1,16 (д, J = 5,6 Гц, 6H).

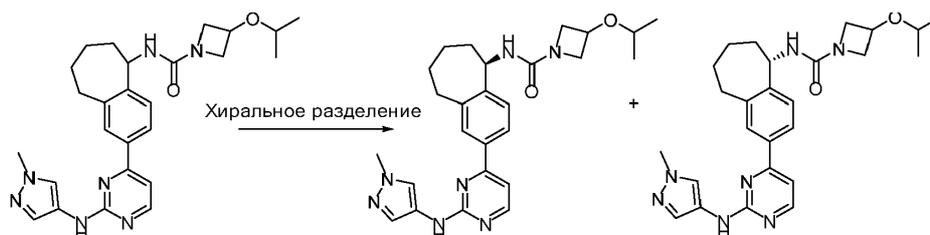
2. Синтез 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамида



К смеси N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида (200 мг, 0,53 ммоль) и бис(пинаколато)дидборона (135 мг, 0,53 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл), добавляли KOAc (97 мг, 1,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.DCM (37 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч под N_2 . После охлаждения добавляли 4-хлор-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)пиримидин-2-амин (133 мг, 0,63 ммоль), K_2CO_3 (110 мг, 0,8 ммоль) и воду (1 мл). Получаемую смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч под N_2 . После разбавления с помощью EtOAc (150 мл) смесь промывали водой (50 мл $\times 2$). Органическую фазу высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, очищали с помощью колонки с силикагелем (CH_2Cl_2 :MeOH = 50:1) для получения 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамида (60 мг, выход: 24%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 476,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,10 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 1H), 4,18-4,17 (м, 2H), 3,93-3,87 (м, 5H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,01-2,86 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 5H), 1,60-1,50 (м, 1H), 1,17 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 158. (R)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид и (S)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-161

I-162

3-Изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пирозол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (160 мг) подвергали следующему разделению с помощью SFC (AS-H (2 \times 25 см), 20% метанола/ CO_2 , 100 бар, 70 мл/мин, 220 нм. инъек. об.: 1 мл, 4 мг/мл метанола),

давая 53,5 мг на пике-1 (химическая чистота 95%, э.и. >99%) и 69,4 мг на пике-2 (химическая чистота 95%, э.и. >99%).

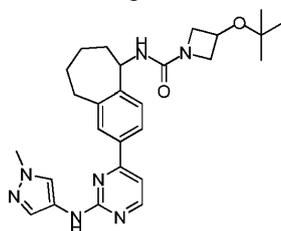
Пик 1 определяли как (S)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,20 мин, м/з 476,30.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 7,91 - 8,02 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 8,88 Гц, 1H), 4,38 - 4,55 (м, 1H), 4,13 - 4,32 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (д, J = 8,69 Гц, 2H), 3,70 (тд, J = 6,09, 12,37 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,80 - 3,19 (м, 2H), 1,26-2,19 (м, 6H), 1,18 (с, 6H).

Пик 2 определяли как (R)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,20 мин, м/з 476,20.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 7,91 - 8,02 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,29 Гц, 1H), 6,87 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 8,88 Гц, 1H), 4,38 - 4,55 (м, 1H), 4,13 - 4,32 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,84 (д, J = 8,69 Гц, 2H), 3,70 (тд, J = 6,09, 12,37 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 2,80 - 3,19 (м, 2H), 1,26-2,19 (м, 6H), 1,18 (с, 6H).

Пример 159. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

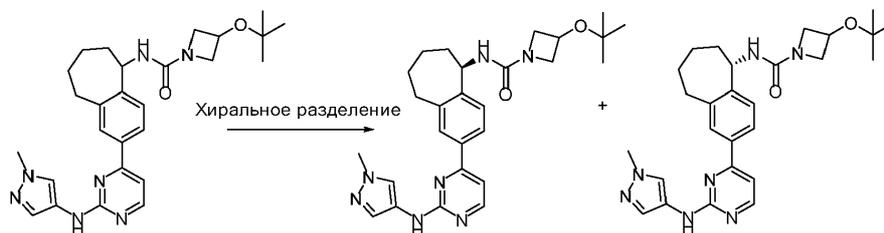


I-163

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 157, за исключением того, что, начинали с гидрохлорида 3-трет-бутоксиазетидина вместо гидрохлорида 3-изопропоксиазетидина. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (CH₂Cl₂: MeOH = 40:1) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (60 мг, выход: 35%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 490,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81-7,78 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,53-4,48 (м, 2H), 4,18-4,16 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,90-3,86 (м, 2H), 3,00-2,86 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 5H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,19 (с, 9H).

Пример 160. (R)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид и (S)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-164

I-165

3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (90 мг) подвергали следующему разделению с помощью SFC: (IA (2×25 см), 35% MeOH (0,1 DEA)/CO₂, 100 бар, 70 мл/мин, 220 нм. иньек. об.: 1 мл, 9 мг/мл метанола), давая 42 мг на пике-1 (химическая чистота 99%, э.и. >99%) и 42 мг на пике-2 (химическая чистота 99%, э.и. >99%).

Пик 1 определяли как (R)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,27 мин, м/з 490,30.

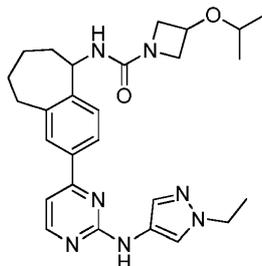
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ: 8,40 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,94 - 8,05 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 4,95 - 5,20 (м, 1H), 4,54 - 4,71 (м, 1H), 4,14 - 4,33 (м, 2H),

3,91 (с, 3H), 3,82 (д, J = 13,30 Гц, 2H), 2,79 - 3,12 (м, 2H), 1,27 - 2,16 (м, 6H), 1,24 (с, 9H).

Пик 2 определяли как (S)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,27 мин, м/з 490,2.

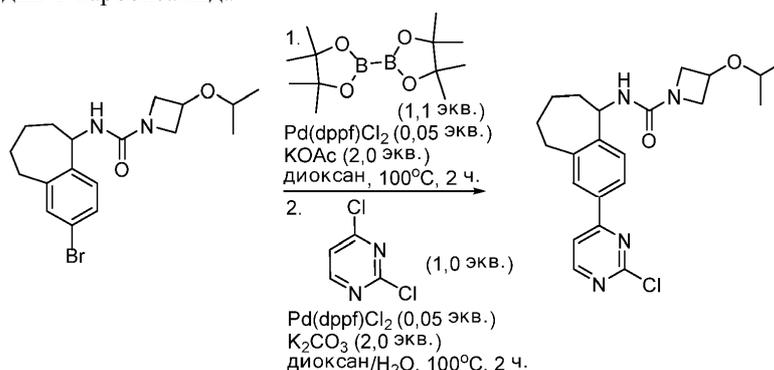
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,92 - 8,07 (м, 2H), 7,89 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,03 Гц, OH), 4,94 - 5,17 (м, 1H), 4,52 - 4,69 (м, 1H), 4,16 - 4,32 (м, 2H), 3,89 (уш. с, 3H), 3,83 (дд, J = 5,02, 13,80 Гц, 2H), 2,78 - 3,13 (м, 2H), 1,29 - 2,14 (м, 6H), 1,24 (с, 9H).

Пример 161. N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



I-166

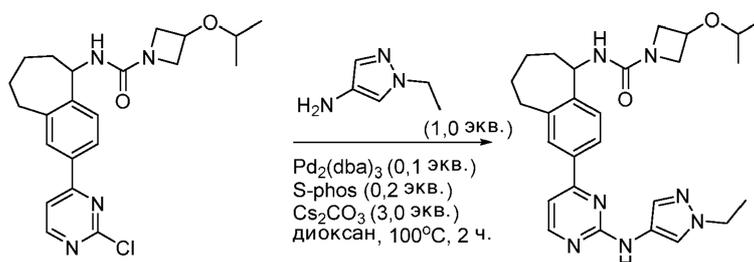
1. Получение N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксиамида



Смесь N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксиамида (1,6 г, 4,2 ммоль), бис(пинаколато)диборона (1,2 г, 4,6 ммоль), KOAc (848 мг, 8,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂.DCM (171 мг, 0,21 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч под азотом. После того как смесь охлаждали до к.т., добавляли 2,4-дихлорпиримидин (626 мг, 4,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.DCM (171 мг, 0,21 ммоль), K₂CO₃ (1,16 г, 8,4 ммоль) и H₂O (5 мл), получаемую смесь перемешивали при 100°C в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (80 мл × 2), высушивали с помощью Na₂SO₄ и концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксиамида в виде белого твердого вещества (1,1 г, выход: 57%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 415,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,61 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 2H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,03-2,89 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 4H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H), 1,18 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

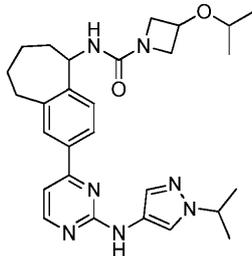
2. Получение N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксиамида



К раствору N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (130 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1-этил-1H-пиразол-4-амин (36 мг, 0,32 ммоль), Pd₂(dba)₃ (29 мг, 0,032 ммоль), S-Phos (26 мг, 0,064 ммоль) и Cs₂CO₃ (312 мг, 0,96 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После разбавления водой (50 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл ×2). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (129 мг, выход: 73%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 490,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,35-4,32 (м, 1H), 4,16-4,04 (м, 4H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,60-3,55 (м, 1H), 2,95-2,81 (м, 2H), 1,87-1,74 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,37 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29-1,18 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 162. 3-Изопропокси-N-(2-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

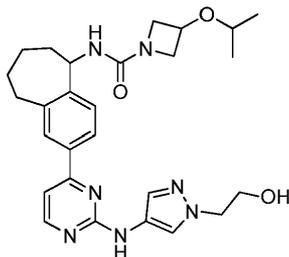


I-167

Синтез 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (128 мг, выход: 71%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 504,3.

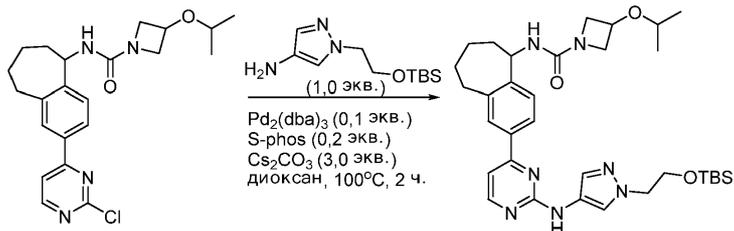
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,82-7,79 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 4,43-4,31 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,42 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,30-1,22 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 163. N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



I-168

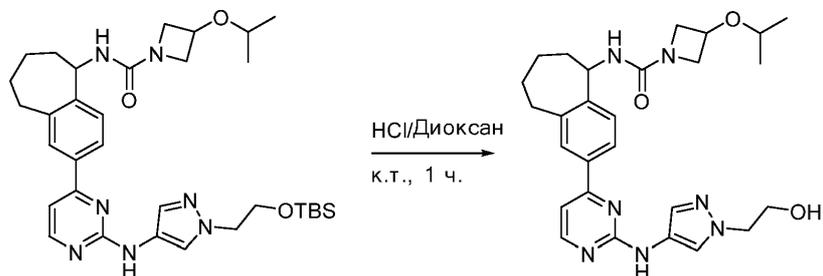
1. Получение N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким

же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/MeOH = 15:1) для получения продукта в виде желтого твердого вещества (150 мг, выход: 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 620,0.

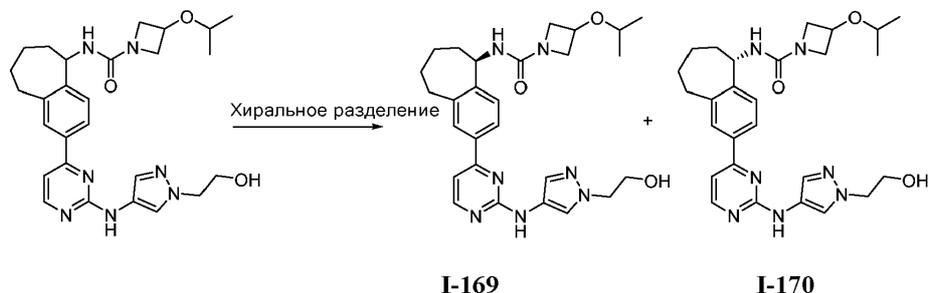
2. Получение N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида



Смесь N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида (150 мг, 0,24 ммоль) в HCl/диоксане (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После концентрирования *in vacuo* неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (46 мг, выход: 38%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 506,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,94 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 4H), 3,81-3,71 (м, 4H), 3,61-3,55 (м, 1H), 2,95-2,83 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,30-1,18 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 164. (R)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид и (S)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (40 мг) подвергали следующему разделению с помощью SFC (IA (2×25 см), 30% метанола (0,1 DEA)/CO₂, 100 бар, 60 мл/мин, 280 нм. иньек. об.: 0,75 мл, 4 мг/мл метанола), давая 16 мг на пике-1 (химическая чистота 99%, э.и. >99%) и 14 мг на пике-2 (химическая чистота 99%, э.и. >99%).

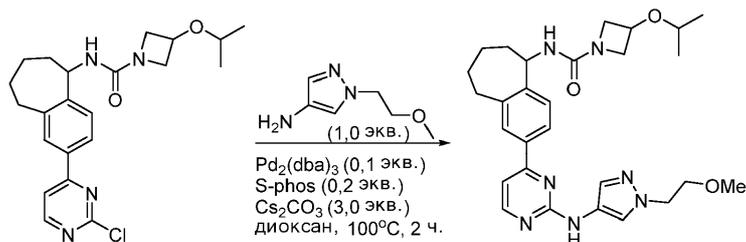
Пик 1 определяли как (S)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,09 мин, м/з 506,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83 - 7,99 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,09 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,33 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 10,04 Гц, 1H), 4,38 - 4,52 (м, 1H), 4,14 - 4,31 (м, 4H), 3,79 - 3,97 (м, 4H), 3,60 - 3,76 (м, 1H), 2,82 - 3,10 (м, 2H), 1,27 - 2,16 (м, 6H), 1,18 (с, 6H).

Пик 2 определяли как (R)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид: ЖХМС: Ув 1,09 мин, м/з 506,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (уш. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 - 7,99 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,19 (уш. с, 1H), 5,05 (д, J= 10,23 Гц, 1H), 4,46 (уш. с, 1H), 4,13 - 4,32 (м, 4H), 3,79 - 3,99 (м, 4H), 3,69 (д, J = 6,09, 8,53 Гц, 1H), 2,79 - 3,13 (м, 2H), 1,30 - 2,13 (м, 6H), 1,18 (д, J = 6,09 Гц, 6H).

Пример 165. 3-Изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

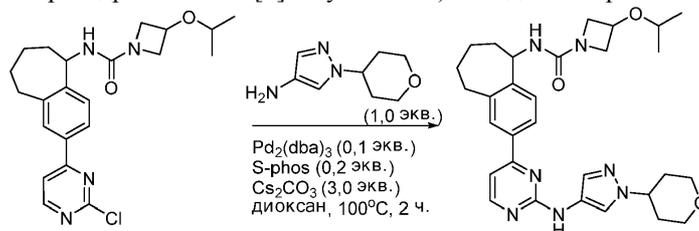


I-171

Синтез 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (47 мг, выход: 31%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 520,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,19-4,08 (м, 4H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,65 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,59-3,55 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,96-2,87 (м, 2H), 1,89-1,76 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,30-1,23 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 166. 3-Изопропокси-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

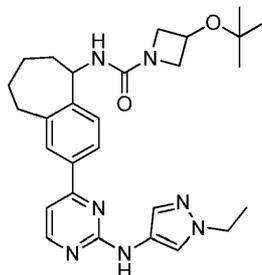


I-172

Синтез 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход: 58%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 546,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,97-4,93 (м, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 4,17-4,09 (м, 2H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 2H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 2H), 2,96-2,82 (м, 2H), 2,00-1,75 (м, 8H), 1,60-1,53 (м, 1H), 1,31-1,23 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 167. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

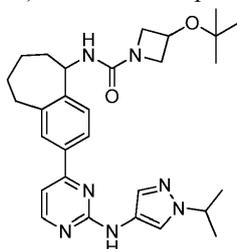


I-173

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (42 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 504,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,27 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,82 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,55 (с, 1Н), 7,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,08 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 6,78 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 4,94 (т, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 4,52-4,46 (м, 1Н), 4,15-4,04 (м, 4Н), 3,76-3,68 (м, 2Н), 2,94-2,80 (м, 2Н), 1,88-1,76 (м, 4Н), 1,58-1,55 (м, 1Н), 1,37 (т, $J = 7,2$ Гц, 3Н), 1,27-1,18 (м, 1Н), 1,11 (с, 9Н).

Пример 168. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

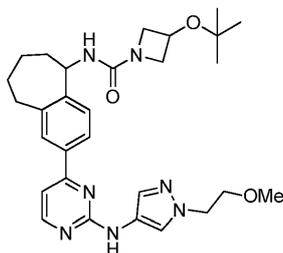


I-174

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (11 мг, выход: 10%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 518,3.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,83-7,80 (м, 2Н), 7,55 (с, 1Н), 7,27 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,10 (д, $J = 5,6$ Гц, 1Н), 6,79 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 4,95-4,93 (м, 1Н), 4,52-4,49 (м, 1Н), 4,43-4,37 (м, 1Н), 4,16-4,08 (м, 2Н), 3,77-3,69 (м, 2Н), 2,93-2,85 (м, 2Н), 1,88-1,76 (м, 4Н), 1,59-1,55 (м, 1Н), 1,43 (д, $J = 6,8$ Гц, 6Н), 1,28-1,18 (м, 1Н), 1,12 (с, 9Н).

Пример 169. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

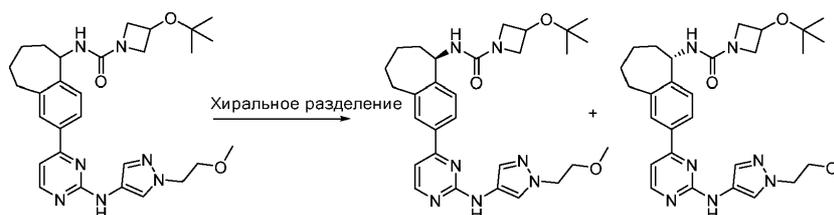


I-175

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (41 мг, выход: 37%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 534,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 7,98 (с, 1Н), 7,86 (д, $J = 9,2$ Гц, 1Н), 7,79 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,28 (д, $J = 8,4$ Гц, 1Н), 7,11 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 4,96-4,93 (м, 1Н), 4,54-4,48 (м, 1Н), 4,19 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 4,16-4,08 (м, 2Н), 3,79-3,68 (м, 2Н), 3,65 (т, $J = 5,2$ Гц, 2Н), 3,25 (с, 3Н), 2,96-2,83 (м, 1Н), 1,92-1,77 (м, 4Н), 1,60-1,56 (м, 1Н), 1,28-1,18 (м, 1Н), 1,10 (с, 9Н).

Пример 170. (R)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид и (S)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-176

I-177

3-(трет-Бутоксид)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (100 мг) подвергали следующему разделению с помощью SFC (AS-H (2×15 см), 30% метанола (0,1 DEA)/CO₂, 100 бар, 55 мл/мин, 280 нм. иньек. об.: 1,0 мл, 5 мг/мл метанола), давая 34,4 мг на пике-1 (химическая чистота 99%, э.и. >99%) и 28,8 мг на пике-2 (химическая чистота 99%, э.и. >99%).

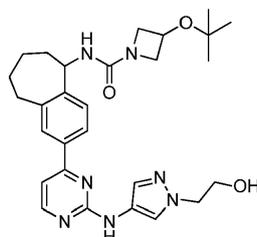
Пик 1 определяли как (S)-3-(трет-бутоксид)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид:
ЖХМС: Ув 1,27 мин, м/з 534,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 3,37 (д, J = 5,21 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,09 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,09 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 5,33 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 10,16 Гц, 1H), 4,58 (уш. с, 1H), 4,10 - 4,32 (м, 4H), 3,80 (с, 2H), 3,76 (д, J = 5,40 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 2,80 - 3,10 (м, 2H), 1,26 - 2,09 (м, 6H), 1,22 (с, 9H).

Пик 2 определяли как (R)-3-(трет-бутоксид)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид:
ЖХМС: Ув 1,27 мин, м/з 534,2.

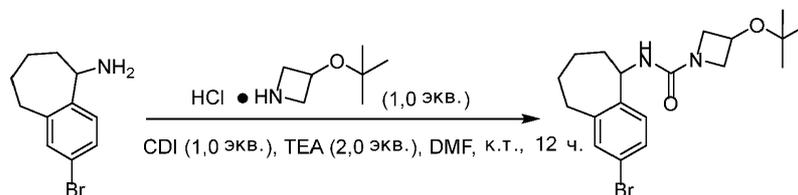
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,15 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,95 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,09 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,21 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 10,16 Гц, 1H), 4,59 (уш. с, 2H), 4,08 - 4,35 (м, 4H), 3,79 - 3,92 (м, 2H), 3,69 - 3,76 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,78 - 3,12 (м, 2H), 1,26 - 2,09 (м, 6H), 1,23 (с, 9H).

Пример 171. 3-(трет-Бутоксид)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-178

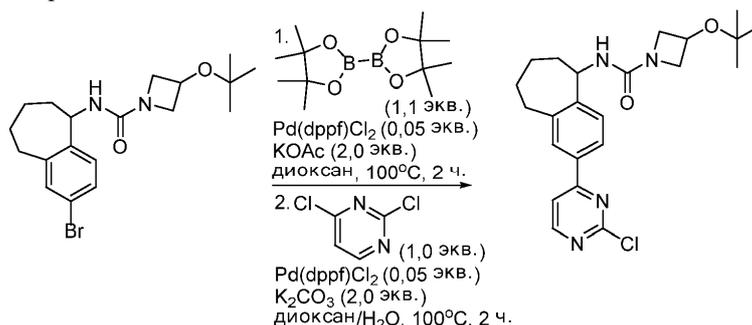
1. Синтез N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:3) для получения N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид (2,9 г, выход: 50%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+)⁺: 395,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,27-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,96 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,51-4,45 (м, 1H), 4,38-4,36 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 2H), 3,88-3,82 (м, 2H), 2,87-2,70 (м, 2H), 1,88-1,74 (м, 5H), 1,56-1,44 (м, 1H), 1,18 (с, 9H).

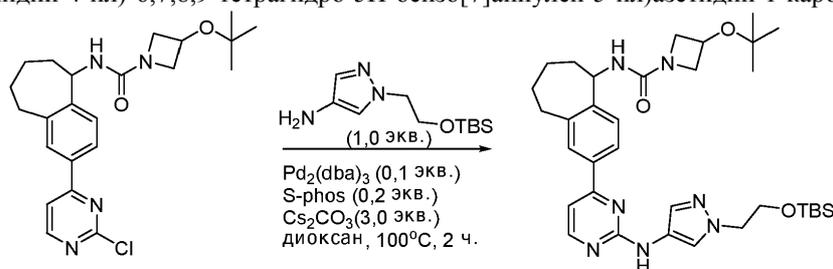
2. Получение 3-(трет-бутоксид)-N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (720 мг, выход: 70%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 429,1;

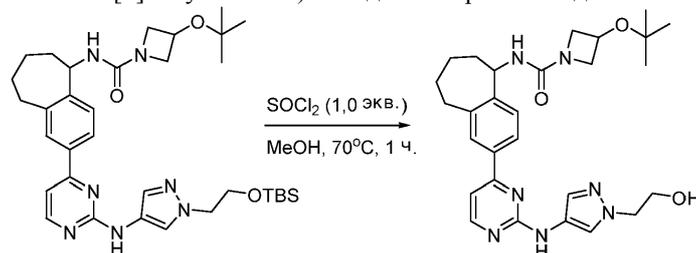
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,61 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 5,09 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,50-4,47 (м, 2H), 4,16-4,13 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 4H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,53-1,51 (м, 1H), 1,19 (с, 9H).

3. Получение 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем ($\text{EtOAc}/\text{MeOH} = 10:1$) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (160 мг, выход: 51%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 634,0.

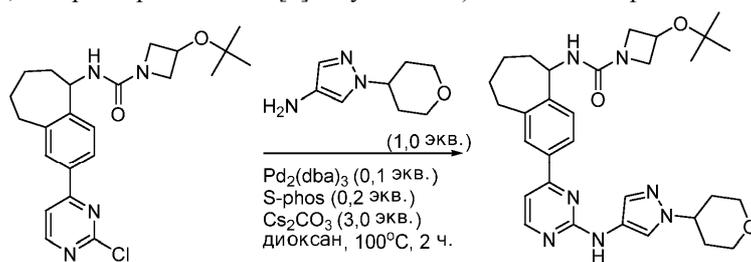
4. Получение 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



Смесь 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (140 мг, 0,22 ммоль) и SOCl_2 (26 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (48 мг, выход: 37%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 520,0.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,27 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,27 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 4H), 3,80 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,77-3,68 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 2H), 1,89-1,74 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,27-1,18 (м, 1H), 1,12 (с, 9H).

Пример 172. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



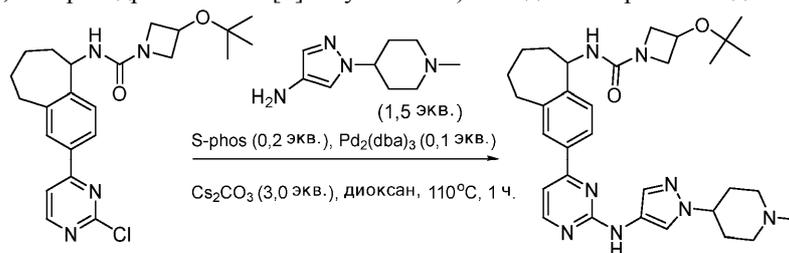
I-179

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

мидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пирин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (57 мг, выход: 55%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 560,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,83-7,81 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,28 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10-7,09 (м, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,30-4,27 (м, 1H), 4,16-4,08 (м, 2H), 3,99-3,96 (м, 2H), 3,77-3,69 (м, 2H), 3,52-3,46 (м, 2H), 2,97-2,82 (м, 2H), 1,98-1,77 (м, 8H), 1,60-1,53 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H), 1,12 (с, 9H).

Пример 173. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

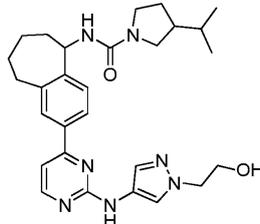


I-180

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (ДХМ/MeOH=10/1) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (33 мг, выход: 41%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 573,3.

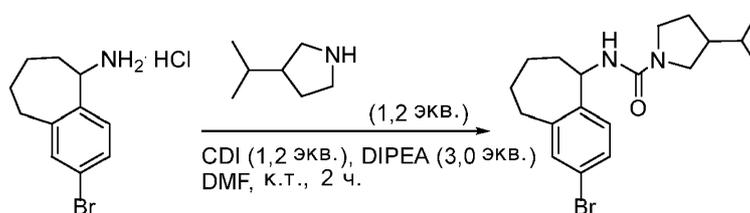
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 10,0 Гц, 1H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,15-4,00 (м, 3H), 3,77-3,69 (м, 2H), 2,94-2,79 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,17-2,11 (м, 2H), 2,06-1,85 (м, 7H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,30-1,24 (м, 1H), 1,11 (с, 9H).

Пример 174. N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамид



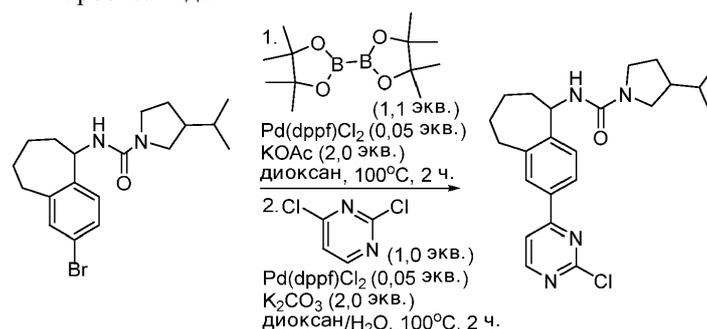
I-181

1. Получение N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамид



Смесь гидрохлорида 2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-амина (1,5 г, 5,5 ммоль), DIPEA (2,1 г, 16,5 ммоль) и CDI (1,1 г, 6,6 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч перед добавлением 3-изопропилпирролидина (746 мг, 6,6 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, добавляли воду (60 мл), а смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (760 мг, выход: 35%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 379,1.

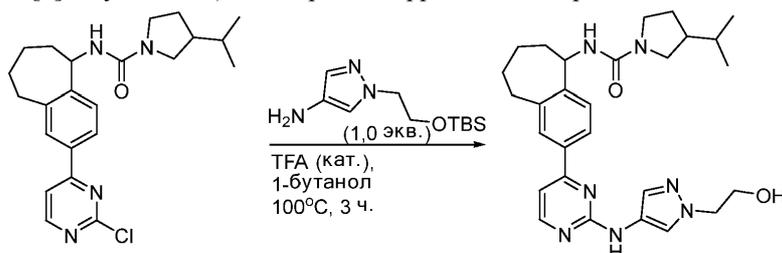
2. Получение N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида



Синтез N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида являлся таким же, как и в случае N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамида. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 1:4) для получения N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (480 мг, выход: 58%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 413,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,65 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 3H), 7,43-7,40 (м, 1H), 5,16-5,11 (м, 1H), 3,73-3,56 (м, 2H), 3,05-3,00 (м, 4H), 2,14-2,10 (м, 4H), 2,02-1,86 (м, 6H), 1,75-1,53 (м, 2H), 1,39-1,33 (м, 1H), 1,02-0,99 (м, 6H).

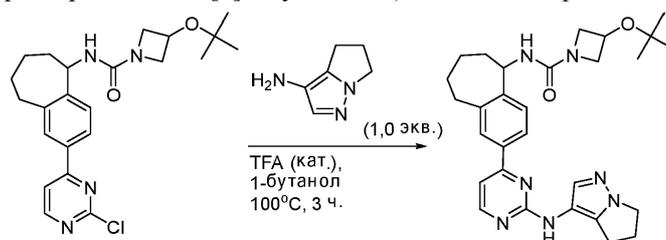
3. Получение N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида



К раствору N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида (80 мг, 0,2 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл) добавляли 1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-амин (48 мг, 0,2 ммоль) и TFA (кат.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропилпирролидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (35 мг, выход: 29%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 504,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,44-6,39 (м, 1H), 5,04-5,01 (м, 1H), 4,11 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,63-3,46 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 3H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 6H), 1,62-1,44 (м, 2H), 1,29-1,27 (м, 1H), 0,91-0,89 (м, 6H).

Пример 175. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамида



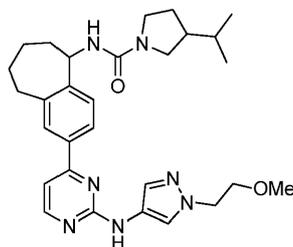
I-182

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 174. После концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((5,6-

дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 29%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 516,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,22 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,25 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,51-4,48 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 4,05-4,01 (м, 2H), 3,76-3,68 (м, 2H), 2,90-2,82 (м, 4H), 2,54-2,50 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,57-1,54 (м, 1H), 1,27-1,23 (м, 1H), 1, 11 (с, 9H).

Пример 176. 3-Изопропил-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид

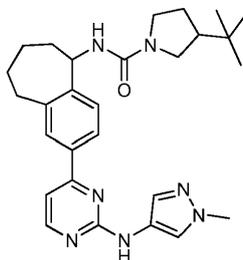


I-183

Синтез 3-изопропил-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропил-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (17 мг, выход: 17%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 518,1.

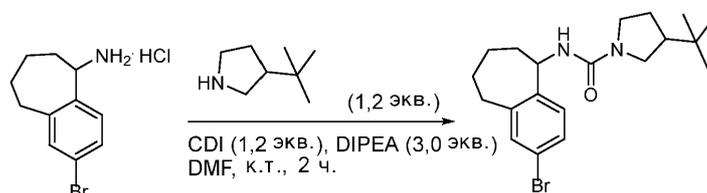
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,06-5,00 (м, 1H), 4,18 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,65 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,58-3,46 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 2,98-2,84 (м, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 5H), 1,65-1,43 (м, 3H), 1,33-1,24 (м, 1H), 0,92-0,89 (м, 6H).

Пример 177. 3-(трет-Бутил)-N-(2-(2-((1-метил-1H-пиазол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид



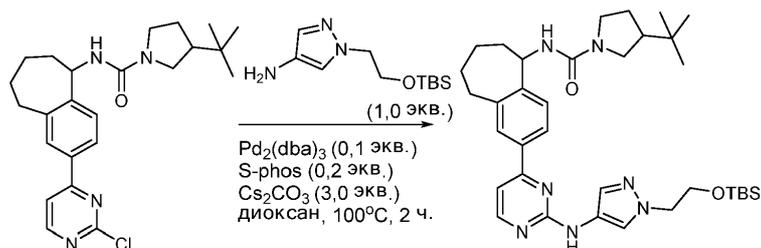
I-184

1. Получение N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксамид



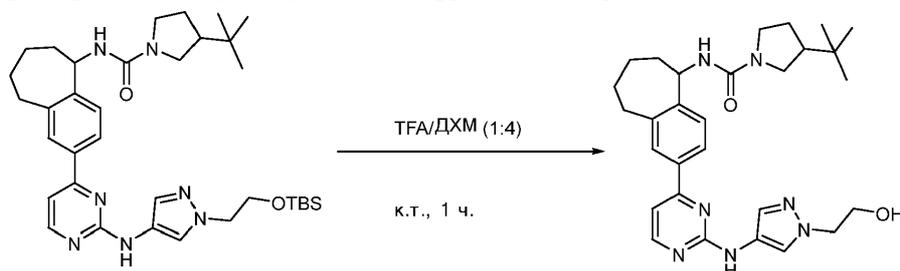
Синтез N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы от 5 до 95%) для получения N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксамид (1,0 г, выход: 47%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 393,1.

2. Получение 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-хлорпиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы от 5 до 95%) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (144 мг, выход: 65%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 632,4.

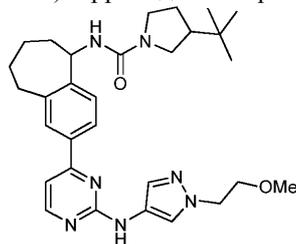
2. Получение 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы от 5 до 95%) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (90 мг, выход: 76%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 518,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,04 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 4,11 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,80 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,58-3,38 (м, 2H), 3,22-3,20 (м, 1H), 3,10-2,81 (м, 3H), 2,02-1,77 (м, 6H), 1,65-1,60 (м, 2H), 1,28-1,25 (м, 1H), 0,88 (с, 9H).

Пример 179. 3-(трет-Бутил)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид



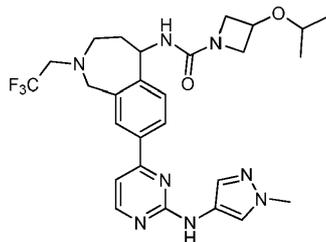
I-186

Синтез 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы от 5 до 95%) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)пирролидин-1-карбоксамид (70 мг, выход: 47%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 532,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09-5,02 (м, 1H), 4,19 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,66 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,59-3,40 (м, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,12-2,84 (м, 3H), 2,06-1,80 (м, 6H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,30-1,20 (м, 1H), 0,90 (с, 9H).

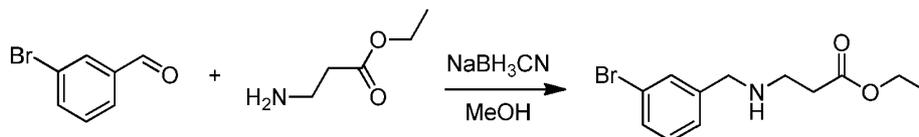
Пример 180. 3-Изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-

трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-187

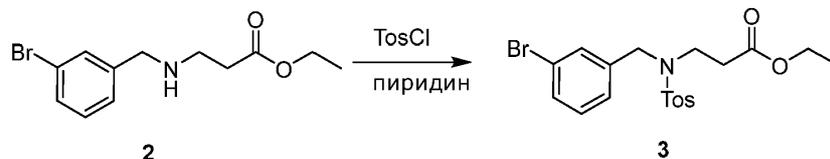
1. Получение этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты



К раствору этил-3-аминопропаноата (46,0 г, 0,3 моль) и 3-бромбензальдегида (55,5 г, 0,3 моль) в MeOH (1,2 л) добавляли по частям Et₃N (60,7 г, 0,6 моль) и NaCNBH₃ (56,5 г, 0,9 моль). Получаемую смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, а остаток разбавляли водой (600 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенный органический слой промывали раствором соли (100 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты (46,5 г, выход: 54%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 7,52 (с, 1H), 7,40 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 4,04 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,67 (с, 2H), 2,69 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,42 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,17 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

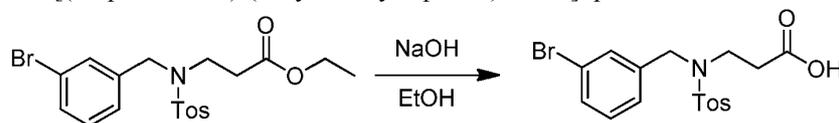
2. Получение этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (3)



К раствору этилового эфира 3-(3-бромбензиламино)пропионовой кислоты (45,6 г, 0,16 моль) в пиридине (500 мл) добавляли TosCl (61,0 г, 0,32 моль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = от 10:1 до 5:1) для получения этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (61 г, выход: 88%) в виде светло-желтого масла.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,49-7,41 (м, 4H), 7,31 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,93 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,32 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,36 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,10 (т, J = 6,9 Гц, 3H).

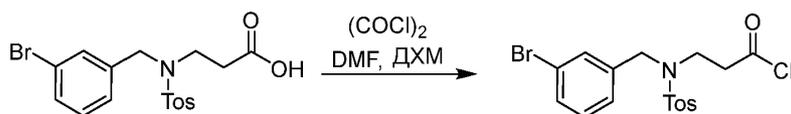
3. Получение 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты



К раствору этилового эфира 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (60,0 г, 0,14 моль) в смешанных растворителях EtOH (600 мл) и H₂O (60 мл) добавляли NaOH (11,2 г, 0,28 моль) по частям, реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Реакционный раствор охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 5 с помощью концентрированной HCl. Растворитель концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который экстрагировали с помощью EtOAc (3×150 мл). Органический слой высушивали с помощью Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (45,2 г, выход: 78,6%) в виде белого твердого вещества.

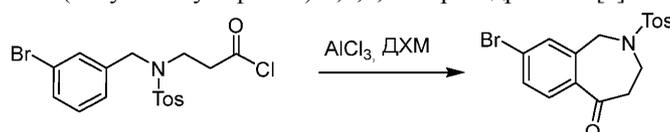
¹H ЯМР (DMCO-d₆, 300 МГц): δ 12,28 (уш, 1H), 7,74 (д, J = 8,1 Гц, 2H), 7,49-7,41 (м, 4H), 7,32 (д, J = 5,1 Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,29 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,27 (т, J = 7,5 Гц, 2H).

4. Получение 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида



К раствору 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты (45,2 г, 0,11 моль) в ДХМ (1000 мл) добавляли по каплям DMF (1 мл) и оксалилхлорид (27,9 г, 0,22 моль) по частям. Реакционный раствор перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида (47,2 г, выход: 99%) в виде черного масла, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

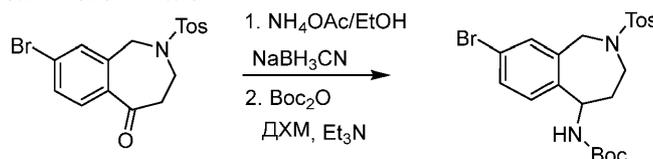
5. Получение 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она



К раствору 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионилхлорида (47,0 г, 0,11 моль) в безводном ДХМ (1200 мл) добавляли AlCl_3 (29,3 г, 0,22 моль) по частям при к.т. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду со льдом (1,2 л) и экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл). Органический слой концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = от 5:1 до 2:1) для получения 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она (35 г, выход: 81%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 300 МГц): δ 7,65 (д, $J = 8,4$ Гц, 3H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 4,68 (с, 2H), 3,42 (т, $J = 9,2$ Гц, 2H), 2,96 (т, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,37 (с, 3H).

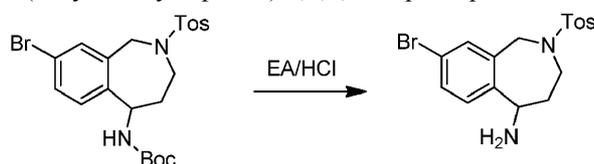
6. Получение трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты



К раствору 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидробензо[с]азепин-5-она (32,0 г, 0,08 моль) в EtOH (600 мл) добавляли NH_4OAc (18,5 г, 0,24 моль) и NaCNBH_3 (14,9 г, 0,24 моль) по частям при к.т. Затем реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Смесь выливали в воду со льдом (500 мл), а затем удаляли EtOH *in vacuo*. Остаток экстрагировали с помощью ДХМ (3×500 мл). Объединенный растворитель концентрировали. Остаток перерастворяли в ДХМ (300 мл) и добавляли Et_3N (12,2 г, 0,12 моль) и $(\text{Boc})_2\text{O}$ (34,6 г, 0,12 моль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч, а затем концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = от 8:1 до 2:1) для получения трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты (16,7 г, выход: 42%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 300 МГц): δ 7,62-7,51 (м, 2H), 7,47 (д, $J = 9,9$ Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 3H), 7,10 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 4,53 (д, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,28 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,69-1,63 (м, 1H), 1,36 (с, 9H).

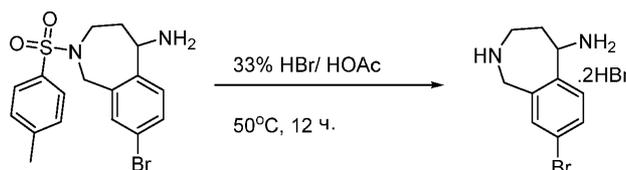
7. Получение 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-иламина



Раствор трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил]карбаминовой кислоты (14,8 г, 0,03 моль) в HCl/EtOAc (150 мл) перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Получаемое твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью MeOH и Et₂O для получения продукта 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-иламина (10,5 г, выход: 89%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСO- d_6 , 300 МГц): δ 8,79 (уш, 3H), 7,64-7,58 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,36 (д, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,15 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 4,71-4,61 (м, 2H), 4,31 (д, $J = 15,3$ Гц, 1H), 3,82 (д, $J = 18,3$ Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,77-1,71 (м, 1H). ЖХ-МС: m/z 395,0/397,0 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

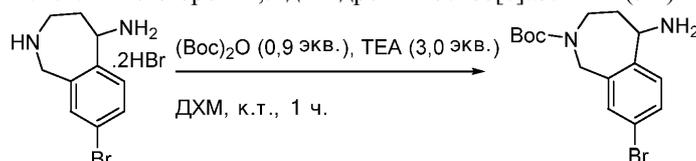
8. Синтез 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина



Раствор 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-иламина (2,00 г, 5,06 ммоль) в HBr (33% раствор в уксусной кислоте, 20 мл) нагревали при 50°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли EtOAc (50 мл). Белое твердое вещество собирали с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* для получения неочищенного продукта 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина (1,66 г, выход: 82%), который применяли непосредственно на следующем этапе. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 241,1.

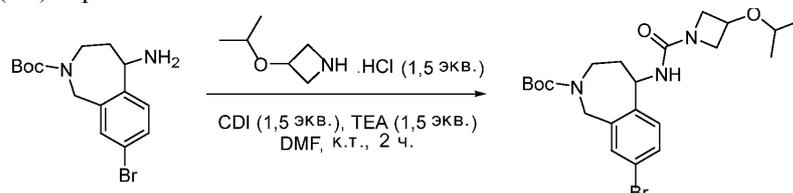
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,72-7,55 (м, 2H), 7,18 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,99-4,98 (м, 1H), 4,51 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 4,39 (д, J = 14,4 Гц, 1H), 3,62-3,49 (м, 2H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 1H).

9. Синтез трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



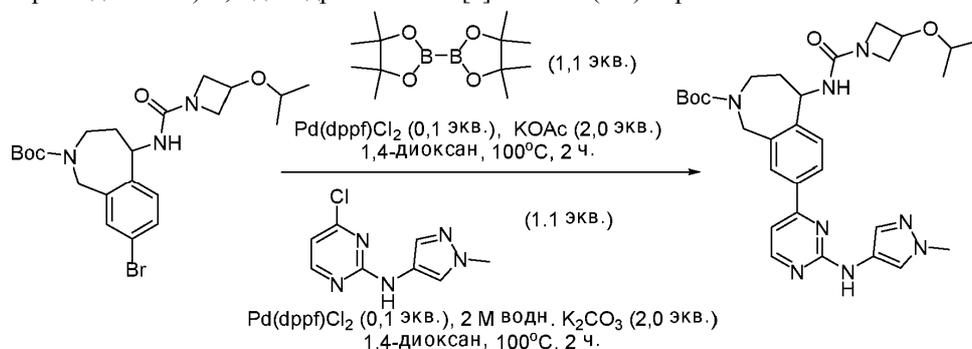
К раствору 8-бром-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-амина (640 мг, 1,60 ммоль) и TEA (490 мг, 4,8 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли (Boc)₂O (314 мг, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После разбавления с помощью ДХМ (100 мл) смесь промывали раствором соли (20 мл × 2). Органическую фазу концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде бесцветного масла (364 мг, выход: 67%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 341,1.

10. Синтез трет-бутил-8-бром-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата



К раствору трет-бутил-5-амино-8-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (300 мг, 0,90 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли TEA (138 мг, 1,35 ммоль) и CDI (219 мг, 1,35 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 1 ч к раствору добавляли 3-изопропоксиазетидин (204 мг, 1,35 ммоль). Получаемый раствор перемешивали в течение еще 1 ч. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-8-бром-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества (178 мг, выход: 42%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 482,2.

11. Синтез трет-бутил-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата

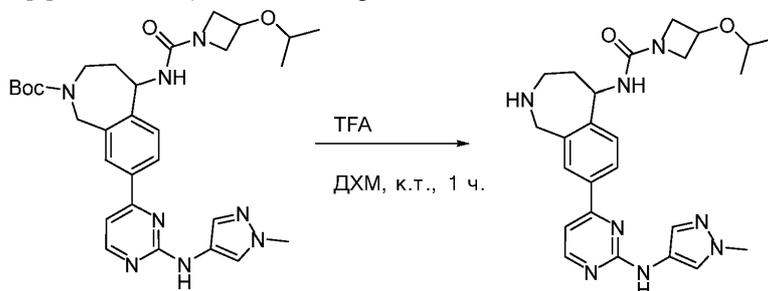


Синтез трет-бутил-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 157. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения трет-бутил-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилата (120 мг,

выход: 60%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 577,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,11-7,98 (м, 3H), 7,67-7,64 (м, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 7,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,27-5,24 (м, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,29-4,22 (м, 2H), 3,96-3,85 (м, 6H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 9H), 1,20 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

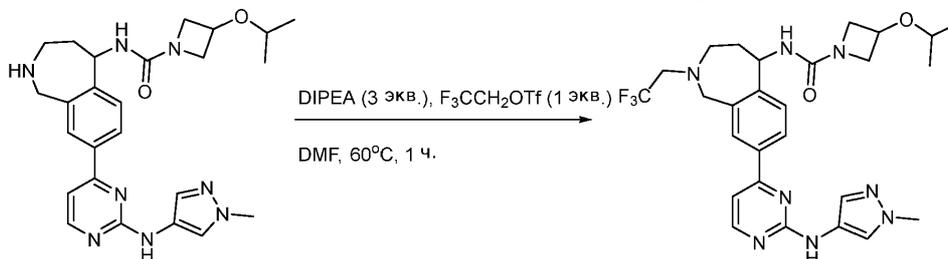
12. Синтез 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



трет-Бутил-5-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)-8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[с]азепин-2(3H)-карбоксилат (120 мг, 0,21 ммоль) растворяли в растворе TFA/ДХМ (1/1, 10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После концентрирования *in vacuo* остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде коричневого твердого вещества (70 мг, выход: 71%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 477,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J = 8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,32 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,12 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,39-4,27 (м, 1H), 4,21-4,08 (м, 2H), 3,99-3,87 (м, 2H), 3,85-3,71 (м, 5H), 3,63-3,50 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,13-3,00 (м, 1H), 1,93-1,74 (м, 2H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

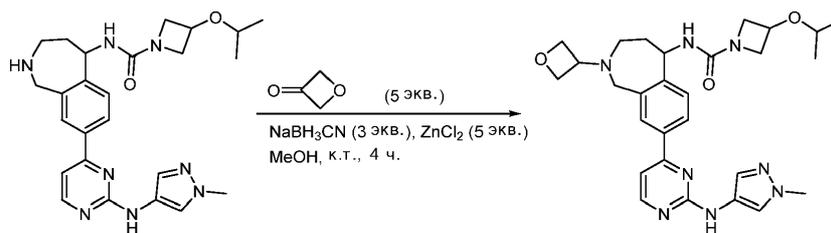
13. Синтез 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



К раствору 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (140 мг, 0,29 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (114 мг, 0,88 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (69 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После разбавления с помощью воды (20 мл) смесь экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл ×3). Объединенные органические слои промывали раствором соли (20 мл ×2), высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH₄OH) для получения 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (15 мг, выход: 9%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 559,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,30 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09-5,07 (м, 1H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,20-4,08 (м, 3H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,76-3,71 (м, 2H), 3,59-3,56 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,17-3,15 (м, 1H), 2,98-2,90 (м, 2H), 1,96-1,87 (м, 1H), 1,72-1,69 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 181. 3-Изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид

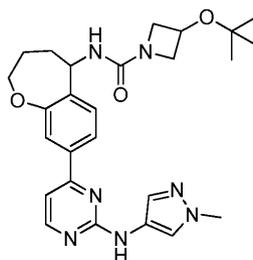


I-188

К смеси 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (80 мг, 0,16 ммоль) и оксетан-3-она (60 мг, 0,81 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли хлорид цинка (114 мг, 0,81 ммоль) и NaBH₃CN (30 мг, 0,5 ммоль). Перед добавлением воды (5 мл) смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После концентрирования остаток экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл ×2). Объединенные органические слои промывали раствором соли (120 мл ×2), высушивали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ТСХ (MeOH/EA = 1/8) для получения 3-изопропокси-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(оксетан-3-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (45 мг, выход: 45%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 533,2.

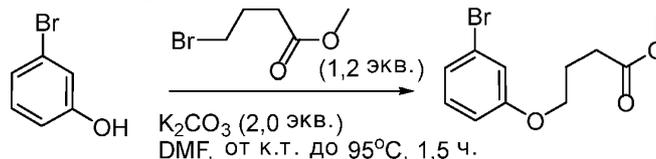
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,35 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,61-4,54 (м, 3H), 4,42-4,37 (м, 1H), 4,21-4,13 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,82-3,76 (м, 3H), 3,73-3,68 (м, 2H), 3,64-3,61 (м, 1H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,12 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 182. 3-(трет-Бутокси)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[б]оксепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



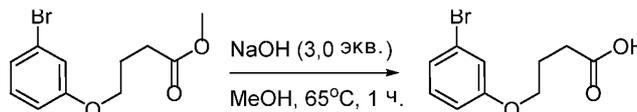
I-189

1. Получение метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата



К раствору 3-бромфенола (3,44 г, 20,0 ммоль) и метил-4-бромбутаноата (4,32 г, 24,0 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли K₂CO₃ (5,52 г, 40,0 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч, а затем нагревали с перемешиванием при 90°C в течение 1 ч. После разбавления с помощью этилацетат (200 мл) смесь промывали водой (50 мл ×3), высушивали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc /EA = 10:1) для получения метил-4-(3-бромфенокси)бутаноата в виде белой жидкости (5,2 г, выход: 96%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 273,1.

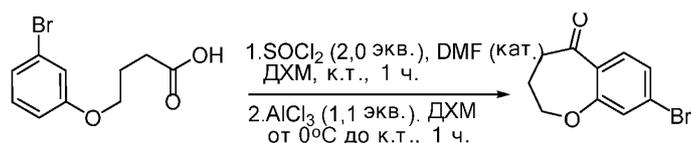
2. Получение 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты



Синтез 4-(3-бромфенокси)бутановой кислоты являлся таким же, как и в случае 3-[(3-бромбензил)-(толуол-4-сульфонил)амино]пропионовой кислоты. Неочищенный продукт (4,8 г, выход: 98%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 259,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,24-7,20 (м, 1H), 7,10-7,08 (м, 2H), 6,93 (д, J = 9,6 Гц, 1H), 3,97 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,35 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H).

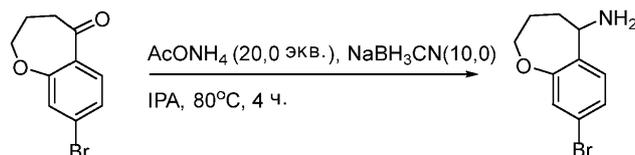
3. Получение 8-бром-3,4-дигидробензо[б]оксепин-5(2H)-она



Синтез 8-бром-3,4-дигидробензо[*b*]оксепин-5(2H)-она являлся таким же, как и в случае 8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-1,2,3,4-тетрагидро-бензо[*c*]азепин-5-она. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 4:1) для получения 8-бром-3,4-дигидробензо[*b*]оксепин-5(2H)-она в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход: 71%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 241,1.

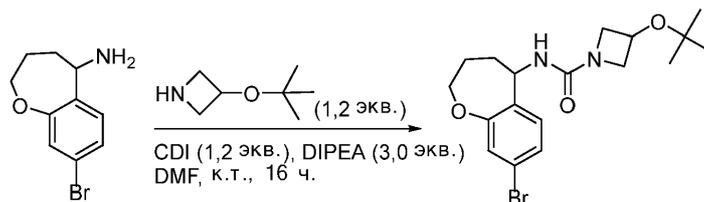
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 2H), 4,25 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H).

4. Получение 8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-амина



Синтез 8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-амина являлся таким же, как и в случае трет-бутилового эфира [8-бром-2-(толуол-4-сульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[*c*]азепин-5-ил]-карбаминовой кислоты. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем для получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества (900 мг, выход: 75%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 225,1.

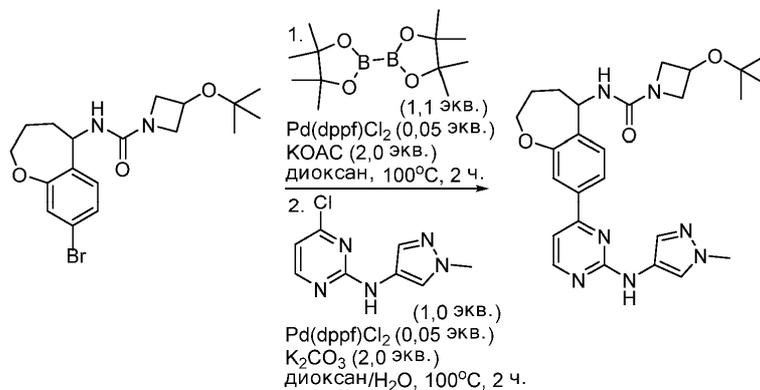
5. Получение N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(2-бром-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(8-бром-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (224 мг, выход: 50%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 397,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,15-7,12 (м, 3H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 4,44-4,41 (м, 1H), 4,34-4,31 (м, 1H), 4,09-4,04 (м, 2H), 3,81-3,69 (м, 3H), 2,22-2,11 (м, 2H), 1,84-1,61 (м, 2H), 1,16 (с, 9H).

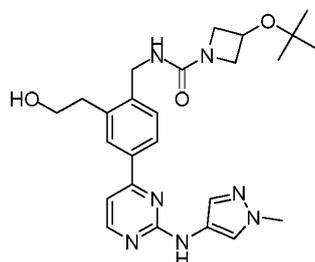
6. Получение 3-(трет-бутоксид)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 157. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(8-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидробензо[*b*]оксепин-5-ил)азетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (192 мг, выход: 69%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 492,0.

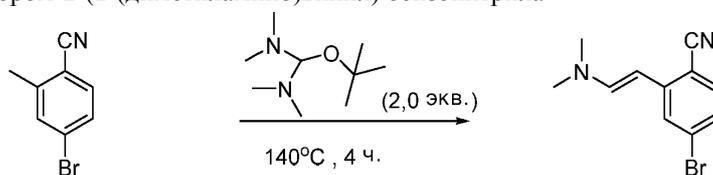
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,29-8,28 (м, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,07-7,05 (м, 1H), 5,00 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,51-4,46 (м, 1H), 4,18-4,06 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,74-3,68 (м, 3H), 2,00-1,87 (м, 3H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,10 (с, 9H).

Пример 183. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



I-190

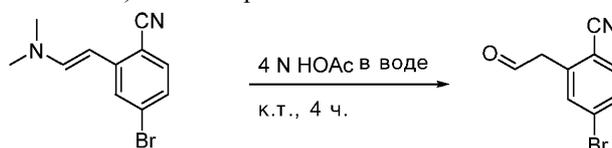
1. Синтез (E)-4-бром-2-(2-(диметиламино)винил) бензонитрила



Раствор 4-бром-2-метилбензонитрила (3,92 г, 20,00 ммоль) в 1-трет-бутоксидиметилметанамине (8,2 мл, 40,00 ммоль) нагревали при 140°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и осаждали желтый кристалл. Твердое вещество отфильтровывали и промывали с помощью петролейного эфира, затем высушивали для получения (E)-4-бром-2-(2-(диметиламино)винил)бензонитрила (4,16 г, выход: 83%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 251,0.

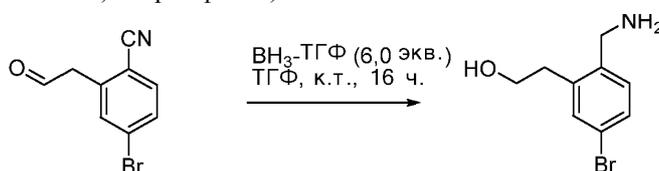
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,69 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,05 (дд, $J = 8,4, 1,6$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J = 13,2$ Гц, 1H), 2,94 (с, 6H).

2. Синтез 4-бром-2-(2-оксоэтил) бензонитрила



Смесь (E)-4-бром-2-(2-(диметиламино)винил)бензонитрила (4,00 г, 0,10 ммоль) в водном растворе 4N уксусной кислоты (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Затем реакционную смесь отфильтровывали, а осадок на фильтре промывали водой и высушивали для получения соединения 4-бром-2-(2-оксоэтил)бензонитрила (3,30 г, выход: 92%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 223,9.

3. Синтез 2-(2-(аминометил)-5-бромфенил)этанола



Синтез 2-(2-(аминометил)-5-бромфенил)этанола являлся таким же, как и в случае (4-бром-2-метилфенил)метанамина. Неочищенный продукт 2-(2-(аминометил)-5-бромфенил)этанол (2,05 г, выход: 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС $(\text{M}+\text{H})^+$: 230,0.

4. Синтез трет-бутил-4-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензилкарбамата

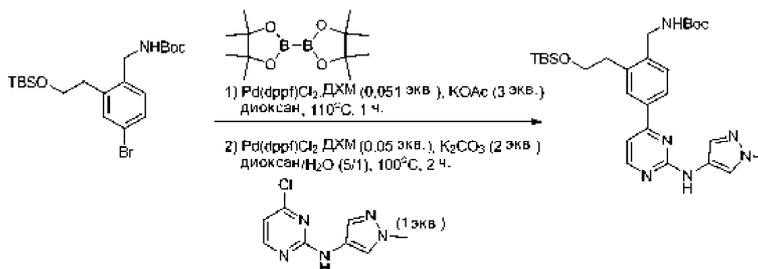


К раствору 2-(2-(аминометил)-5-бромфенил)этанола (2,56 г, 11,2 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли Boc_2O (3,66 г, 16,8 ммоль, 1,5 экв.) и ТЕА (3,4 г, 33,6 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (60 мл), промывали

водой (30 мл ×2) и раствором соли (30 мл ×2). Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в ТГФ (50 мл) и обрабатывали с помощью TBSI (2,38 г, 16 ммоль, 1,5 экв.), DIPEA (4 г, 31,8 ммоль, 2 экв.) и ДМАП (129 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли с помощью EtOAc (100 мл) и промывали водой (60 мл ×2) и раствором соли (60 мл ×2). Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения трет-бутил-4-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензилкарбамата в виде желтого масла (4,5 г, 85% чистоты, и общий выход: 80%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 444,1.

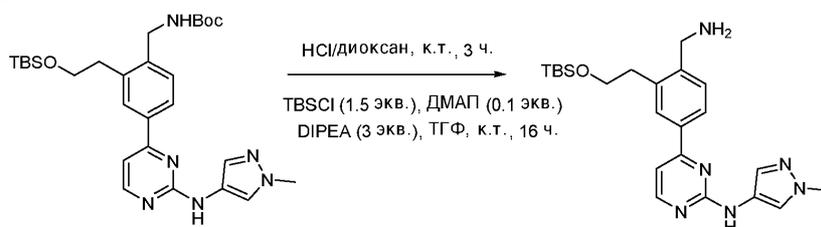
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (с, 1H), 7,68 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 5,16 (уш, 1H), 4,41 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 3,91 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,93 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,51 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,001 (с, 6H).

5. Синтез трет-бутил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



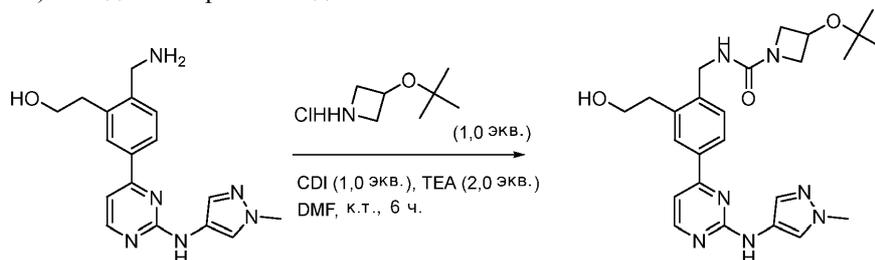
К раствору трет-бутил-4-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензилкарбамата (1 г, 2,26 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (635 мг, 2,5 ммоль, 1,1 экв.), Pd(dppf)Cl₂DCM (92 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (664 мг, 6,78 ммоль, 3 экв.). Смесь нагревали до 110°C в течение 1 ч под атмосферой азота. После охлаждения до к.т. добавляли 4-хлор-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (472 мг, 2,26 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂DCM (92 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.), K₂CO₃ (623 мг, 4,52 ммоль, 2 экв.) и воду (4 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и отфильтровывали сквозь слой целита. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc; центробейный эфир=1/1) для получения трет-бутил-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (320 мг, общий выход: 26%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 539,1.

6. Синтез 4-(4-(аминометил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



Синтез 2-(2-(аминометил)-5-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)фенил)этанола являлся таким же, как и в случае 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин, а синтез 4-(4-(аминометил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. (MeCN/вода с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 4-(4-(аминометил)-3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин в виде желтого твердого вещества (77 мг, общий выход: 29%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 439,2.

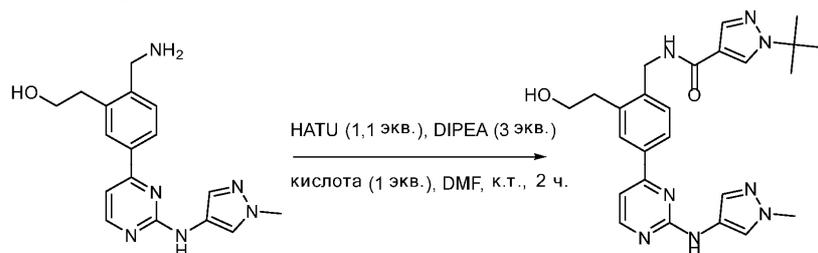
7. Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 19. Продукт реакции очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход: 42%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 480,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (дд, J = 8,0 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,60-4,54 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,17-4,13 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,87 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,78-3,75 (м, 2H), 3,00 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,19 (с, 9H).

Пример 184. 1-(трет-Бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

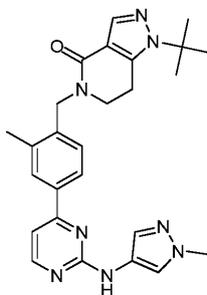


I-191

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Продукт реакции очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/EA=1/10) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (40 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 475,2.

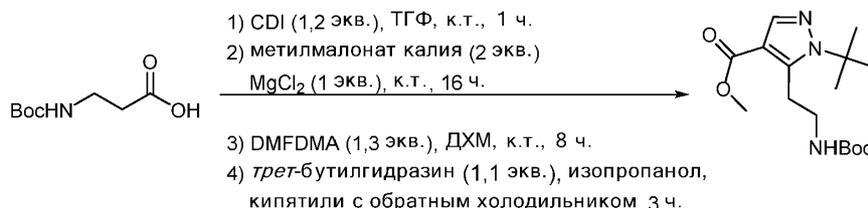
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,46 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,92-3,88 (м, 5H), 3,06 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 1,60 (с, 9H).

Пример 185. 1-(трет-Бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиримидин-4(5H)-он



I-192

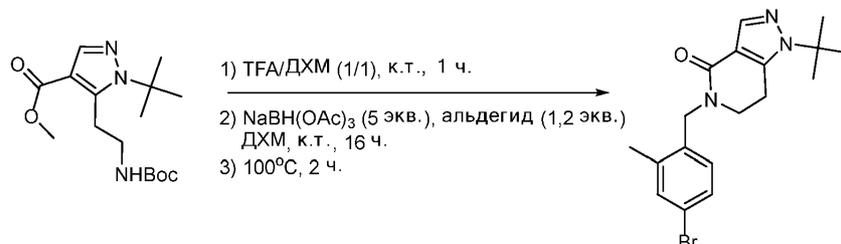
1. Синтез метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксилата



К раствору CDI (972 мг, 6,0 ммоль) в ТГФ (18 мл) добавляли N-Вос-3-аминопропановую кислоту (945 мг, 5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем хорошо гомогенизировали и добавляли порошкообразную смесь твердых MgCl₂ (475 мг, 5 ммоль) и метилмалоната калия (1,56 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Растворитель удаляли, а неочищенный продукт растворяли в EtOAc (80 мл), промывали с помощью KHSO₄ (1M, 20 мл ×2) и раствора соли (20 мл). Органический слой высушивали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (16 мл) и добавляли DMF-ДМАА (773 мг, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Раствори-

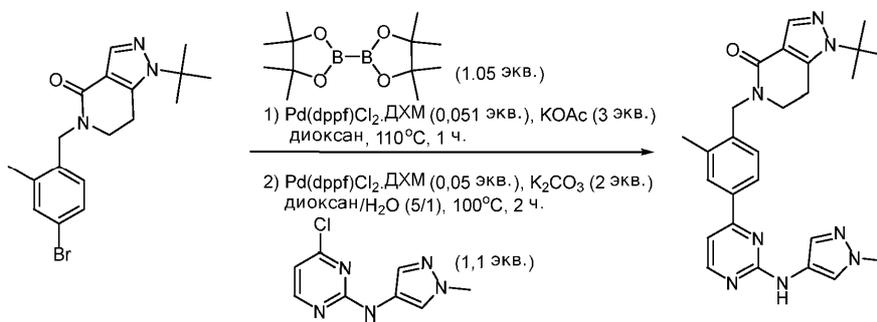
тель удаляли, а неочищенный материал растворяли в изопропанол (10 мл) и обрабатывали с помощью трет-бутилгидразина (682 мг, 5,5 ммоль). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. растворитель удаляли. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (60 мл), промывали раствором соли (20 мл × 2). Органический слой высушивали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 1/4) для получения метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(трет-бутил)-1H-пиразоло-4-карбоксилата в виде желтого масла (250 мг, выход после трех этапов: 15%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 326,2.

2. Синтез 5-(4-бром-2-метилбензил)-1-(трет-бутил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5H)-она



К раствору метил-5-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)-1-(трет-бутил)-1H-пиразоло-4-карбоксилата (500 мг, 1,54 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли TFA (4 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали, неочищенный продукт растворяли в CH₂Cl₂ (10 мл) и добавляли 4-бром-2-метилбензальдегид (370 мг, 1,87 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,63 г, 7,7 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли с помощью ДХМ (60 мл), промывали раствором соли, высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного остатка, который нагревали до 100°C в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 5-(4-бром-2-метилбензил)-1-(трет-бутил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5H)-она в виде белого твердого вещества (116 мг, выход: 20%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 376,1.

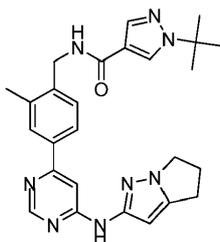
3. Синтез 1-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5H)-она



Синтез 1-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5H)-она являлся таким же, как и в случае примера 13. Продукт реакции очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/ДХМ=1/15) для получения 1-(трет-бутил)-5-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразоло-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-6,7-дигидро-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4(5H)-она в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход: 55%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 471,3.

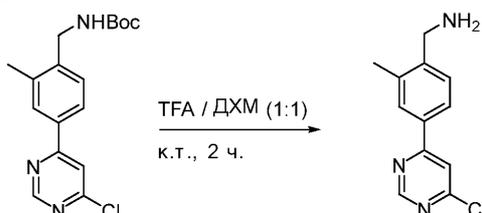
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99-7,95 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,80 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,60 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,25 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,64 (с, 9H).

Пример 186. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразоло-4-карбоксамид



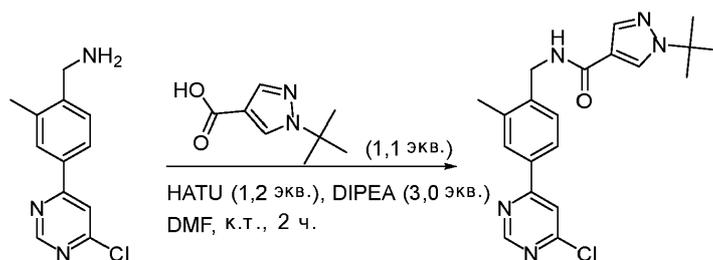
I-193

1. Получение (4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)метанамина



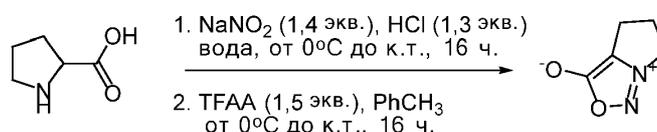
Смесь трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (240 мг, 0,72 ммоль) в ТФА/ДХМ (8 мл, 1:1) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем растворитель удаляли *in vacuo*, а неочищенный продукт (150 мг, выход: 89%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

2. Получение 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



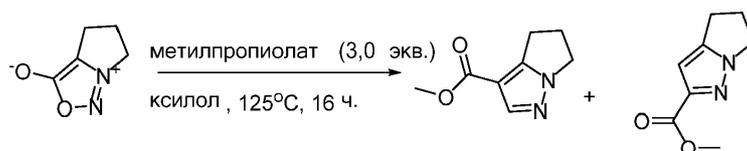
К раствору (4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилфенил)метанамина (150 мг, 0,64 ммоль) и кислоты (118 мг, 0,70 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (292 мг, 0,77 ммоль) и DIPEA (247 мг, 1,92 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После разбавления водой (60 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (80 мл \times 2). Объединенные органические слои высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 1:2) для получения 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (230 мг, выход: 93%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 384,1.

3. Получение 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]оксадиазол-7-иум-3-олата



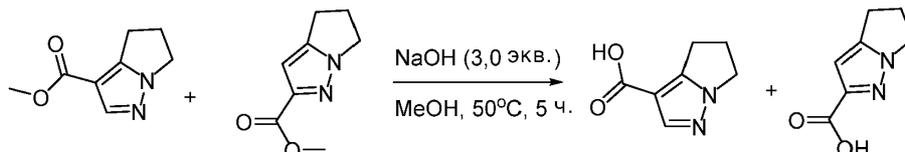
К раствору пирролидин-2-карбоновой кислоты (17,2 г, 150 ммоль) и нитрита натрия (14,5 г, 210 ммоль) в воде (100 мл) медленно добавляли HCl (7,6 г, 200 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали с помощью диэтилового эфира (100 мл \times 2). Объединенную органическую фазу высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который помещали в PhCH₃ (50 мл). Раствор обрабатывали с помощью трифторуксусного ангидрида (47,3 г, 230 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ/MeOH = 10:1) для получения 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]оксадиазол-7-иум-3-олата в виде коричневой жидкости (17,0 г, выход: 90%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 127,1.

4. Получение метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-2-карбоксилата и метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-карбоксилата



К раствору 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-с][1,2,3]оксадиазол-7-иум-3-олата (9,4 г, 75 ммоль) в ксилоле (150 мл) добавляли метилпропионат (18,9 г, 225 ммоль). Смесь перемешивали при 125°C в течение 16 ч. После концентрирования неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 5:1) для получения смеси метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-карбоксилата и метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-карбоксилата в виде желтой жидкости (7,9 г, выход: 35%). ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 167,1.

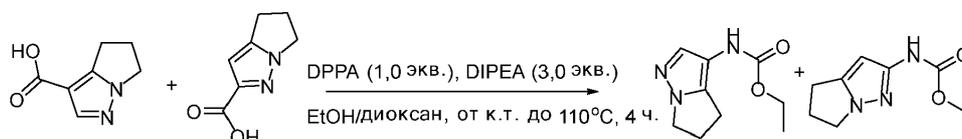
5. Получение 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-карбоновой кислоты и 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-карбоновой кислоты



К раствору метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-карбоксилата и метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-карбоксилата (3,5 г, 21,0 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли NaOH (2,5 г, 63,0 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Добавляли воду (50 мл), смесь доводили до pH 6 с помощью концентрированной HCl, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл ×2), высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта (2,2 г, выход: 69%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

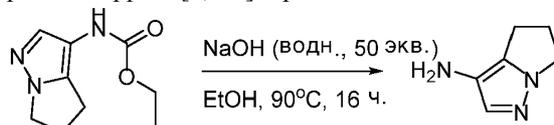
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,90 (с, 1H), 3,09 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,47 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,22-2,15 (м, 2H).

6. Получение этил-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)карбамата и этил-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-ил)карбамата



К раствору указанной выше смеси (1,0 г, 6,6 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли DIPEA (2,5 г, 19,8 ммоль) и DPPA (1,8 г, 6,6 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли EtOH (10 мл), а смесь нагревали до 110°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 1:3) для получения белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в MeOH (15 мл), отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения (5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)карбамата (300 мг, выход: 23%) в виде белого твердого вещества. Белый преципитат представляет собой этил-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-ил)карбамат (120 мг, выход: 9%). ЭРИ-МС (М+Н)⁺: 196,1.

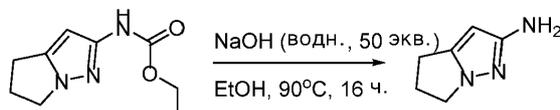
7. Получение 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-амина



К раствору этил-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)карбамата (130 мг, 0,67 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли NaOH (1,3 г, 33,3 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После концентрирования смесь растворяли в воде (50 мл) и экстрагировали с помощью ДХМ (50 мл ×2). Объединенные органические слои высушивали, концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта (31 мг, выход: 33%), который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,18 (с, 1H), 4,06 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,80 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H).

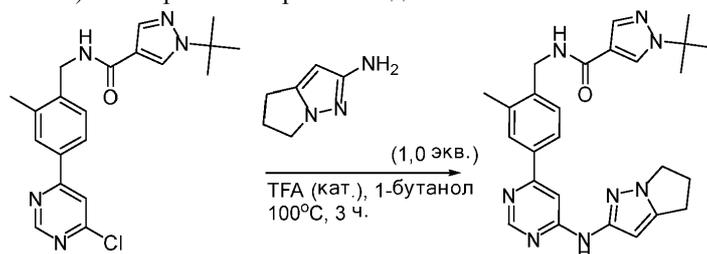
8. Получение 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-амина



Синтез 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-амина являлся таким же, как и в случае 5,6-

дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-амина. Неочищенный продукт (85 мг, выход: 90%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

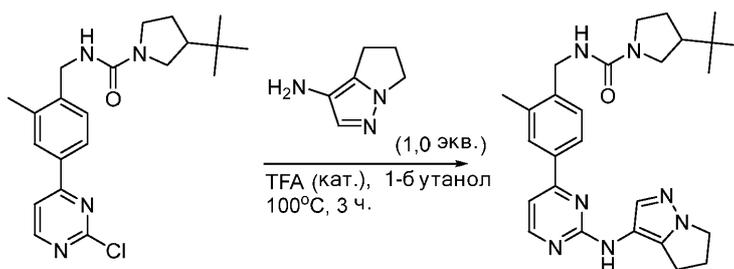
9. Получение 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 171. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида в виде белого твердого вещества (30 мг, выход: 41%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 471,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,47 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,65 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1Н), 6,04 (с, 1Н), 4,48 (с, 2Н), 3,99 (т, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,83 (т, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,50-2,46 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 1,50 (с, 9Н).

Пример 187. 3-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)пирролидин-1-карбоксамида

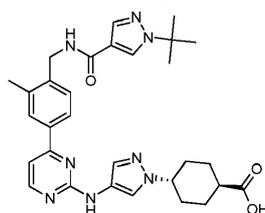


I-194

Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)пирролидин-1-карбоксамида являлся таким же, как и в случае примера 174. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)пирролидин-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (27 мг, выход: 31%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 474,1.

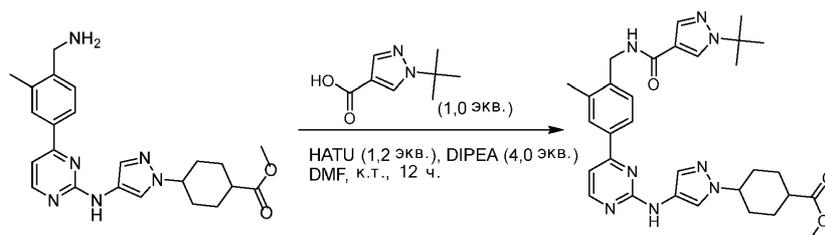
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,22 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 7,79-7,78 (м, 2Н), 7,57 (с, 1Н), 7,28 (д, $J = 7,6$ Гц, 1Н), 7,08 (д, $J = 5,2$ Гц, 1Н), 4,36-4,26 (м, 2Н), 4,03 (т, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 3,67 (т, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 3,47 (т, $J = 8,8$ Гц, 1Н), 3,18-3,15 (м, 1Н), 2,83 (т, $J = 7,2$ Гц, 2Н), 2,56-2,49 (м, 2Н), 2,31 (с, 3Н), 2,04-2,00 (м, 1Н), 1,84-1,79 (м, 1Н), 1,64-1,59 (м, 1Н), 0,80 (с, 9Н).

Пример 188. цис-4-(4-(4-(4-((1-(трет-Бутил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновая кислота



I-195

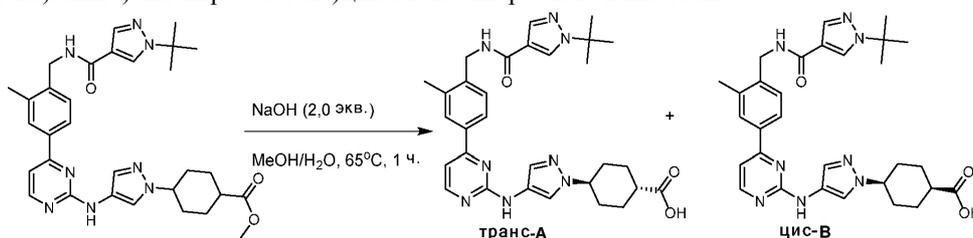
1. Синтез метил-4-(4-(4-(4-((1-(трет-бутил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата



Синтез метил-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 1. Метил-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилат (160 мг, выход: 73%) получали в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 571,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89-7,78 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,08 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,65 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,18-4,16 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,68-2,67 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,26-2,22 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 2H), 1,84-1,67 (м, 4H), 1,60 (с, 9H).

2. Синтез транс-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты

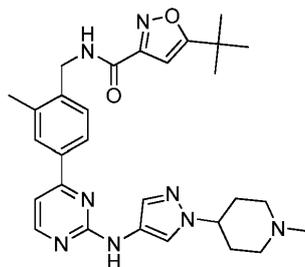


К смеси метил-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоксилата (160 мг, 0,28 ммоль) в MeOH (5 мл) и H₂O (3 мл) добавляли NaOH (22 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После удаления MeOH смесь разбавляли водой (5 мл) и подкисляли до pH 5 с помощью HCl (1N), осадок собирали с помощью фильтрования и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (градиент: 5% В увеличивается до 95% В, А: 0,5% TFA в воде, В: CH₃CN) для получения транс-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (30 мг, выход: 19%) в виде желтого твердого вещества и цис-4-(4-((4-(4-((1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (77 мг, выход: 49%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 557,3.

транс-А ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36-8,34 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,57-7,56 (м, 2H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,19-4,13 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 4H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,62 (с, 9H).

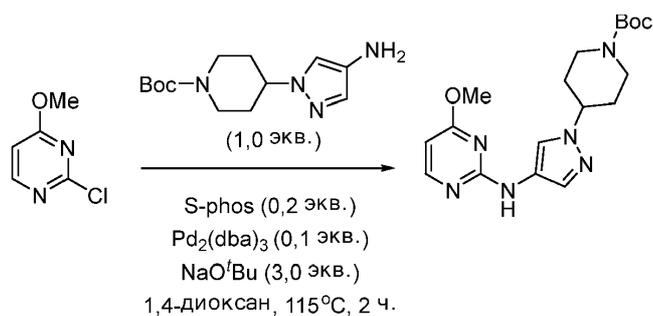
цис-В ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36-8,34 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00-7,99 (м, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,26 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 2,72-2,71 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 4H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,63 (с, 9H).

Пример 189. 5-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоксамид



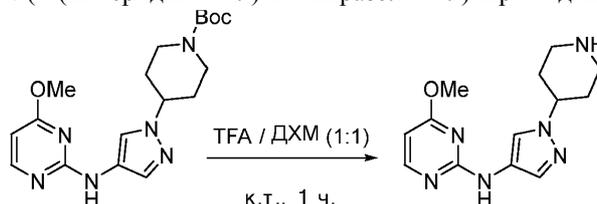
I-196

1. Синтез трет-бутил-4-(4-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



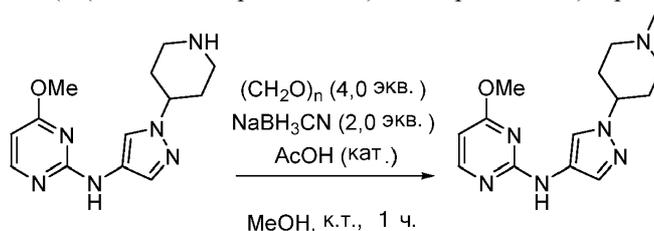
Смесь 2-хлор-4-метоксипиримидина (970 мг, 6,7 ммоль), трет-бутил-4-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 6,77 ммоль), S-phos (548 мг, 1,35 ммоль), Pd₂(dba)₃ (577 мг, 0,63 ммоль) и NaO^tBu (1,9 г, 20,2 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл) перемешивали при 115°C в течение 2 ч под азотом. После разбавления с помощью EtOAc (200 мл) смесь промывали водой и раствором соли. Органическую фазу концентрировали, а остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc, от 4:1 до 2:1) для получения соединения трет-бутил-4-(4-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,15 г, выход: 48%) в виде серого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 375,2.

2. Синтез 4-метокси-N-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



Соединение трет-бутил-4-(4-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,14 г, 3,0 ммоль) растворяли в TFA/ДХМ (10 мл, 1:1). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали in vacuo для получения остатка, который разбавляли с помощью насыщенного водного раствора Na₂CO₃ (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл ×3). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали in vacuo для получения неочищенного 4-метокси-N-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (0,9 г, выход: 100%) в виде светло-желтого твердого вещества, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 275,1.

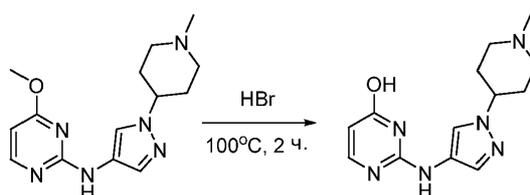
3. Синтез 4-метокси-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



Смесь 4-метокси-N-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (0,9 г, 3,28 ммоль), параформальдегида (594 мг, 19,8 ммоль), NaBH₃CN (623 мг, 9,9 ммоль) и AcOH (0,1 мл) в MeOH (35 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После концентрирования остаток разбавляли с помощью ДХМ (150 мл) и промывали раствором соли (50 мл ×2). Органическую фазу концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (ДХМ/MeOH, 20:1 с 0,5% NH₃H₂O) для получения 4-метокси-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (895 мг, выход: 94%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 545,2.

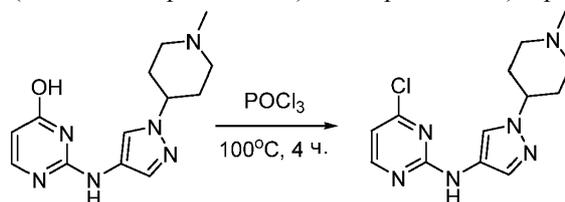
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,10 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,22-4,07 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,36-2,31 (м, 2H), 2,24-2,16 (м, 2H), 2,15-2,03 (м, 3H).

4. Синтез 2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ола



4-Метокси-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (890 мг, 3,1 ммоль) растворяли в 40% НВг (водн. 12 мл). Раствор перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Получаемую смесь концентрировали *in vacuo* для получения продукта 2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ола (неочищенный 900 мг, выход: 100%) в виде белого твердого вещества, который применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 275,1.

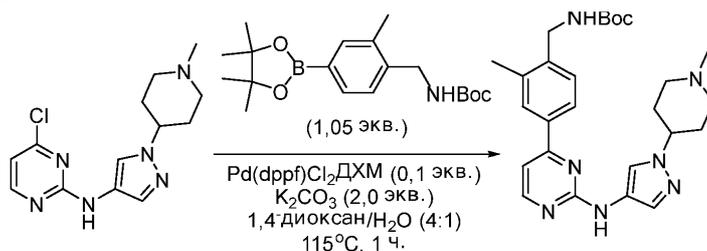
5. Синтез 4-хлор-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



2-((1-(1-Метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ол (0,9 г, 3,1 ммоль) суспендировали в POCl₃ (10 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. После удаления избытка POCl₃ остаток выливали в ледяную воду (10 мл). Величину pH доводили до 7,0-8,0 с помощью насыщенного NaHCO₃ (водн.). Получаемый раствор экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл ×4). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного остатка, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (EA/MeOH, 20:1 с 0,5% NH₄OH) для получения 4-хлор-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (560 мг, выход: 77%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 293,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,75 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,29-2,22 (м, 2H), 2,16-2,01 (м, 4H).

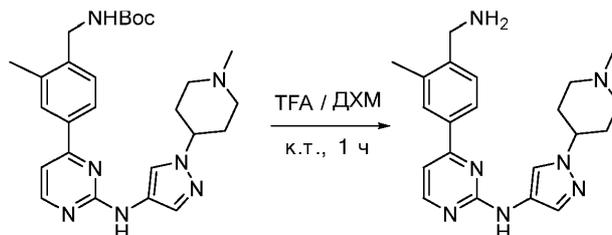
6. Синтез трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Смесь 4-хлор-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (518 мг, 1,77 ммоль), трет-бутил-2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензилкарбамата (640 мг, 1,84 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·DCM (120 мг, 0,15 ммоль) и K₂CO₃ (488 мг, 3,5 ммоль) в 1,4-диоксане/H₂O (20 мл, 4:1) перемешивали при 115°C в течение 2 ч под азотом. После разбавления с помощью EtOAc (150 мл) смесь промывали водой и высушивали над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ДХМ/MeOH, от 80:1 до 50:1) для получения соединения трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата (720 мг, выход: 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 478,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,46-7,28 (м, 2H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,91 (уш, 1H), 4,37 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 4,14-4,09 (м, 1H), 2,99-2,97 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,23-2,02 (м, 6H), 1,48 (с, 9H).

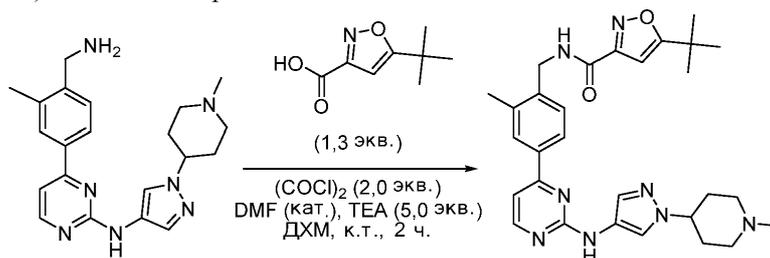
7. Синтез 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин



трет-Бутил-2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамат (0,2 г, 0,42 ммоль) растворяли в TFA/ДХМ (4 мл, 1:1). Раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (160 мг, выход: 100%) в виде светло-желтой пены, которую применяли на следующем этапе без дополнитель-

ной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 378,3.

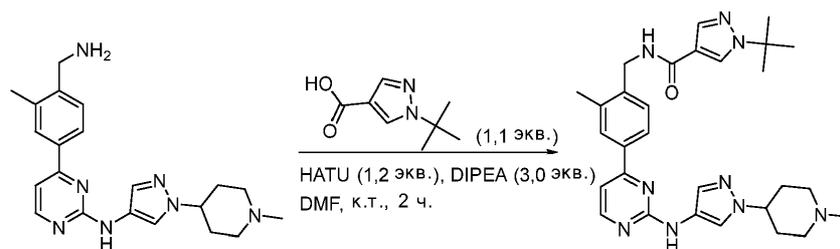
8. Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоксамид



Синтез 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 71. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения 5-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)изоксазол-3-карбоксамид (23 мг, выход: 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 529,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,11-4,00 (м, 1H), 2,93-2,90 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,22-2,15 (м, 2H), 2,07-2,04 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Пример 190. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

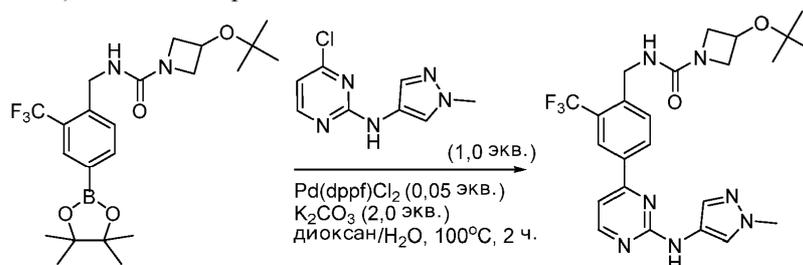


I-197

Смесь 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (252 мг, 0,15 ммоль), 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (58 мг, 0,15 ммоль), HATU (69 мг, 0,18 ммоль) и DIPEA (60 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл), а смесь экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали с помощью H₂O (40 мл × 2), высушивали (Na₂SO₄), отфильтровывали и концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (82 мг, выход: 75%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 528,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,26 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,05-3,99 (м, 1H), 2,90-2,88 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,14-2,12 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 4H), 1,49 (с, 9H).

Пример 191. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



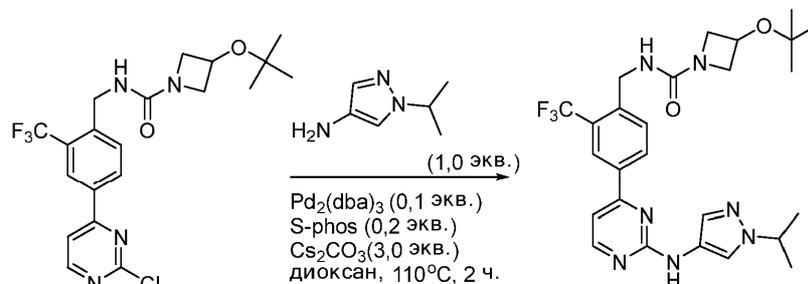
I-198

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 157. Неочищенный

продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (34 мг, выход: 26%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 504,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,41 (с, 1H), 8,37 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (уш, 1H), 7,18 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,54-4,49 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,73-3,69 (м, 2H), 1,10 (с, 9H).

Пример 192. 3-(трет-Бутоксид)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

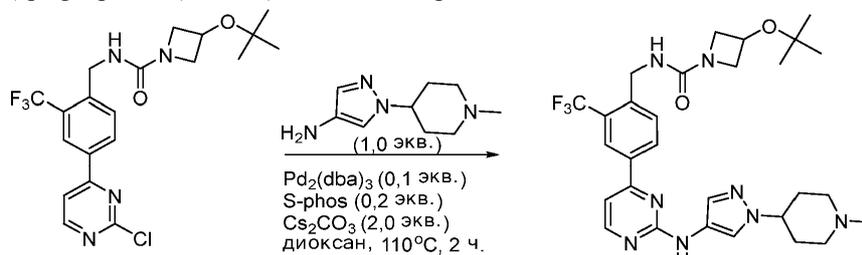


I-199

Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (67 мг, выход: 37%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 532,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42 (с, 1H), 8,37 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,17 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,4 Гц, 6H), 1,10 (с, 9H).

Пример 193. 3-(трет-Бутоксид)-N-(4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

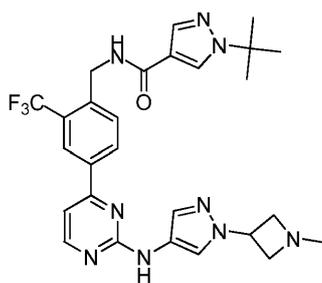


I-200

Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (65 мг, выход: 33%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 587,3.

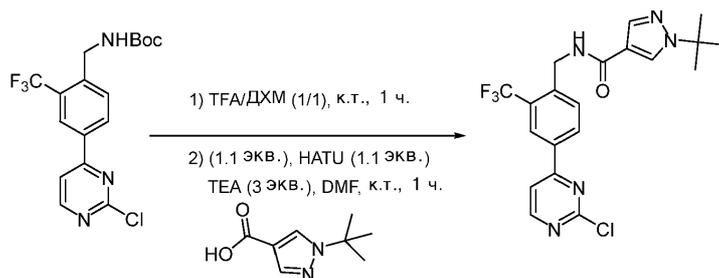
¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,39 (с, 1H), 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,17 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,11-4,05 (м, 3H), 3,73-3,69 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,19-2,13 (м, 2H), 2,04-1,96 (м, 4H), 1,10 (с, 9H).

Пример 194. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



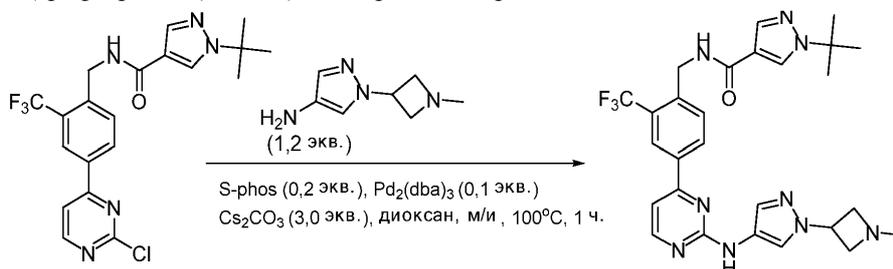
I-201

1. Получение 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 1:1) для получения 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (215 мг, выход: 78%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 438,1.

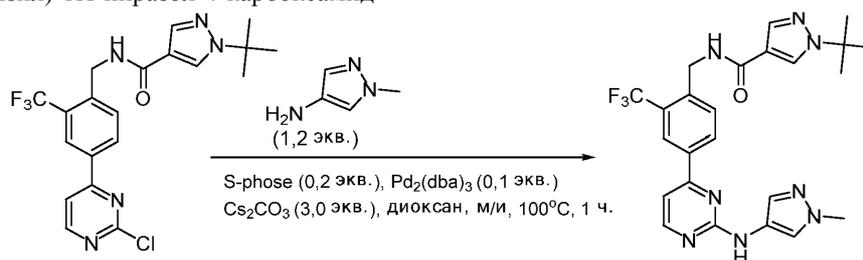
2. Получение 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали преп. ВЭЖХ (MeOH/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (50 мг, выход: 35%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 554,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,13 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,09 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 6,30 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,92-4,89 (м, 1H), 4,84 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).

Пример 195. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

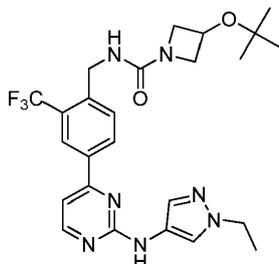


Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный

продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (85 мг, выход: 69%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 499,2.

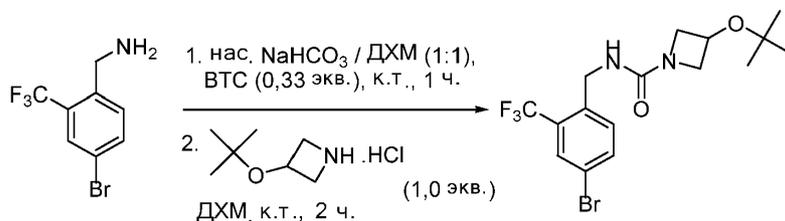
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,48 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,14 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,78-7,76 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,18 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,85 (д, J = 6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).

Пример 196. 3-(трет-Бутокс)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



I-203

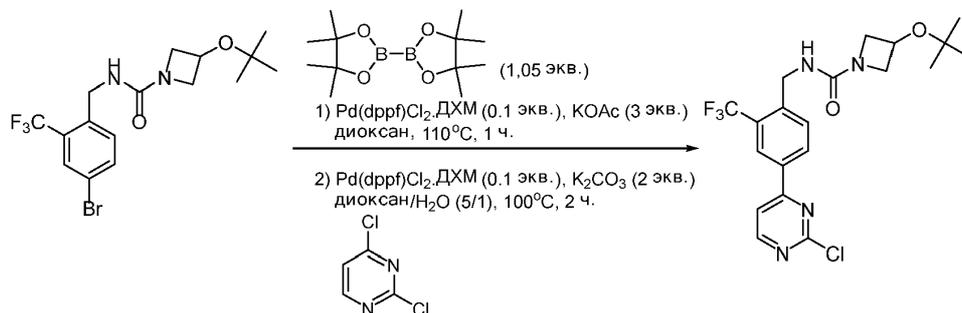
1. Синтез N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид в примере 200, за исключением того, что 3-(трет-бутил)пирролидин замещали на гидрохлорид 3-(трет-бутокс)азетидина. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (1,1 г, выход: 54%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 409,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,80 (с, 1H), 7,77 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,61-4,57 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,81-3,77 (м, 2H), 3,32-3,31 (м, 2H), 1,19 (с, 9H).

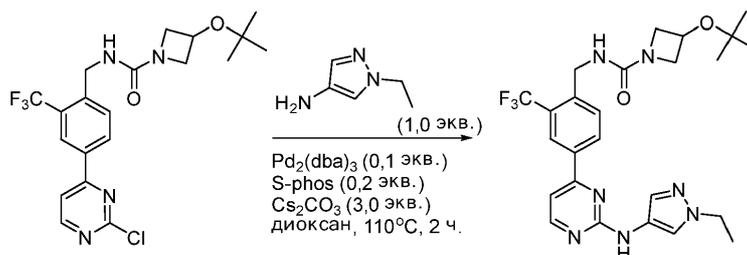
2. Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc:петролейный эфир = 1:1) для получения 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (830 мг, выход: 86%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 442,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,70 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,20 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,64 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,54-4,46 (м, 2H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,85-3,83 (м, 2H), 1,17 (с, 9H).

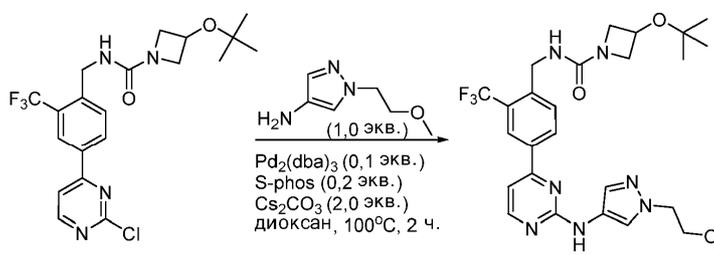
3. Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида в виде желтого твердого вещества (73 мг, выход: 41%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 518,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,41 (с, 1H), 8,36 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,17 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,52-4,49 (м, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,11-4,04 (м, 4H), 3,73-3,69 (м, 2H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H).

Пример 197. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамид

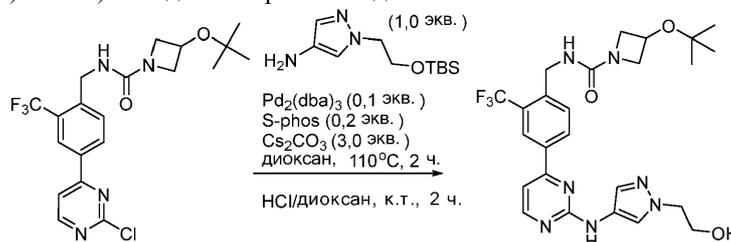


I-204

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае примера 161. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида в виде желтого твердого вещества (75 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 548,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,37 (с, 1H), 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,16 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,18 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,11-4,07 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,64 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

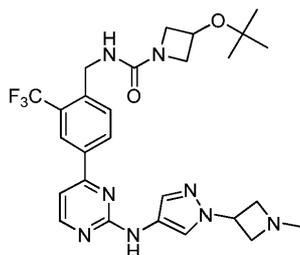
Пример 198. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамид



Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксиамида. После концентрирования *in vacuo* неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамида в виде желтого твердого вещества (64 мг, выход: 58%). ЭРИ-МС ($\text{M}+\text{H}$)⁺: 534,2.

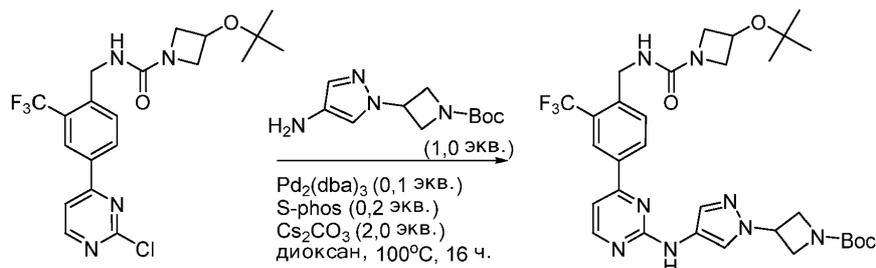
¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,39 (с, 1H), 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59-7,57 (м, 2H), 7,18 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,12-4,07 (м, 4H), 3,80 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,73-3,70 (м, 2H), 1,10 (с, 9H).

Пример 199. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксиамид



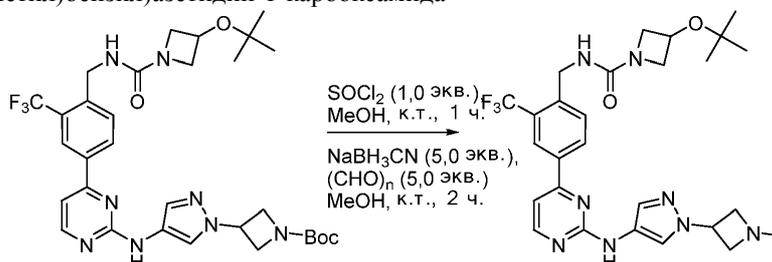
I-206

1. Синтез трет-бутил-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc: петролейный эфир = 10:1) для получения трет-бутил-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (230 мг, выход: 46%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 645,2.

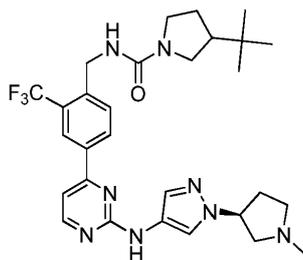
2. Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид. Смесь трет-бутил-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,36 ммоль) и SOCl₂ (43 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После концентрирования неочищенный материал (80 мг, 0,16 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), обрабатывали с помощью NaBH₃CN (41 мг, 0,64 ммоль) и (CHO)_n (24 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После концентрирования *in vacuo* неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (EtOAc/MeOH = 10:1) для получения 3-(трет-бутокс)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (11 мг, выход: 11%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 559,2.

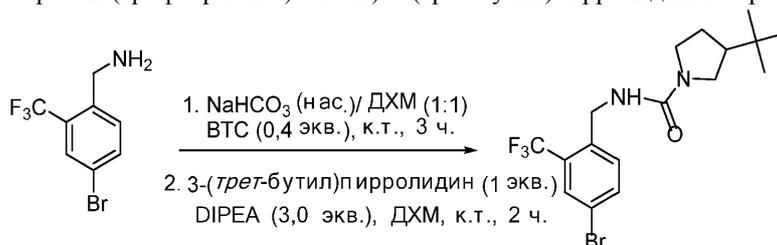
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,23 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,95-4,91 (м, 1H), 4,52-4,48 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 3,65-3,60 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,10 (с, 9H).

Пример 200. 3-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-(S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



I-207

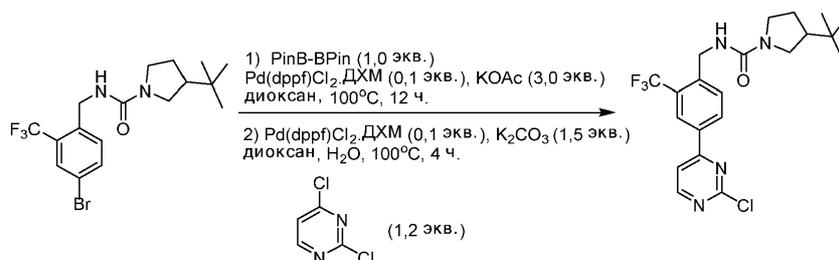
1. Синтез N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксиамида



К раствору 4-бром-2-(трифторметил)фенилметанамина (1,46 г, 5,8 ммоль) в насыщенном водном $\text{NaHCO}_3/\text{ДХМ}$ (30 мл, 1:1) добавляли BTC (бис(трихлорметил)карбонат) (690 мг, 2,3 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После разбавления с помощью ДХМ (120 мл) смесь промывали раствором соли (50 мл). Органическую фазу высушивали (Na_2SO_4), отфильтровывали, а объем растворителя уменьшали до около 20 мл. Затем добавляли DIPEA (2,24 г, 17,4 ммоль) и 3-(трет-бутил)пирролидин (737 мг, 5,8 ммоль), а смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли с помощью CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали раствором соли (50 мл). Органическую фазу концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксиамида (1,5 г, выход: 64%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 407,1.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 7,72-7,67 (м, 2H), 7,40 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 2H), 3,50-3,48 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 3,04-2,99 (м, 1H), 2,03-2,02 (м, 1H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H), 0,88 (с, 9H).

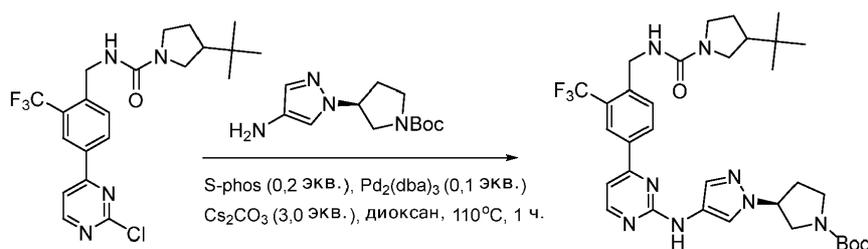
2. Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксиамида



К смеси N-(4-бром-2-(трифторметил)бензил)-3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксиамида (1,5 г, 3,7 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (940 мг, 3,7 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), добавляли KOAc (718 мг, 7,4 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (300 мг, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C добавляли в течение 12 ч под N_2 . После охлаждения до к.т. добавляли 2,4-дихлорпиримидин (658 мг, 4,44 ммоль), K_2CO_3 (766 мг, 5,55 ммоль) и H_2O (5 мл). Получаемую смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч под N_2 . После разбавления с помощью EtOAc (200 мл) смесь промывали водой (50 мл $\times 2$). Органическую фазу высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH_4OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксиамида (750 мг, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 441,2.

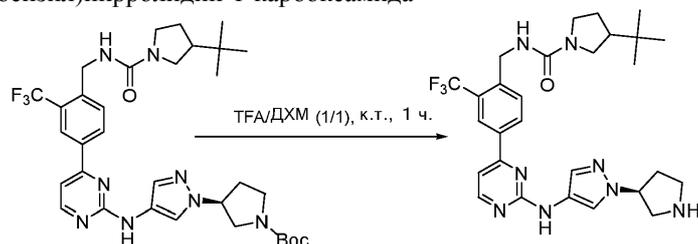
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ : 8,76-8,74 (м, 1H), 8,50 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,06-8,03 (м, 1H), 7,75 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,36-3,34 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,77-1,72 (м, 1H), 0,98 (с, 9H).

3. Синтез (3S)-трет-бутил-3-(4-((4-(3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксимидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пирозол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата



Синтез 3-(трет-бутил)-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 161. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ (PE:EA=1/3) для получения 3-(трет-бутил)-3-(4-((4-(4-((3-(трет-бутил)пирролидин-1-карбоксамидо)метил)-3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, выход: 63%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 657,3.

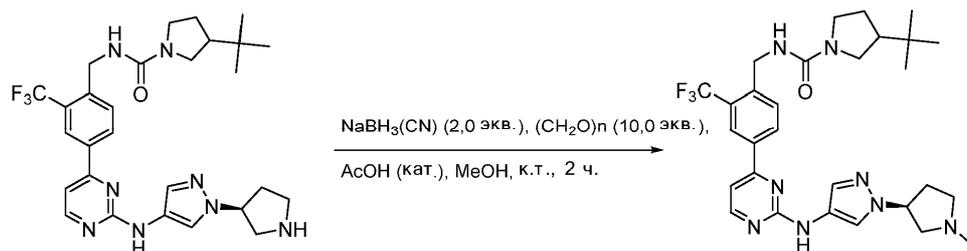
4. Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 121. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-пирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (144 мг, выход: 68%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 557,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36 (с, 1H), 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,56-4,52 (м, 2H), 3,51-3,49 (м, 2H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,31-3,17 (м, 3H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 0,85 (с, 9H).

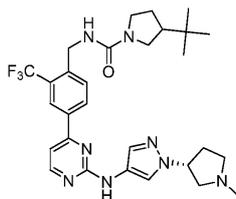
5. Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



К раствору 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (86 мг, 0,155 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли NaBH₃CN (20 мг, 0,74 ммоль), (CH₂O)_n (47 мг, 1,55 ммоль) и AcOH (кат.) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После фильтрации сквозь слой целита фильтрат концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH₄HCO₃ в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (53 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 571,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,78 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,91-4,87 (м, 1H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,67-4,65 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,07-2,86 (м, 4H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,53-2,45 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,10-2,09 (м, 1H), 1,91-1,85 (м, 1H), 1,73-1,65 (м, 1H), 0,92 (с, 9H).

Пример 201. 3-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид

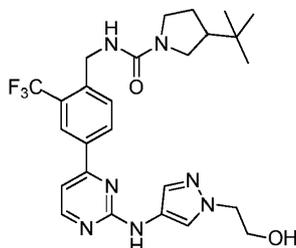


I-208

Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 200. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, ДХМ/MeOH = 10:1) для получения 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-((R)-1-метилпирролидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (36 мг, выход: 35%) в виде светлого желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 571,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,36-8,33 (м, 2H), 8,19 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,14 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,57-4,50 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 3,07-2,93 (м, 4H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H), 2,02-2,01 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,65-1,60 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).

Пример 202. 3-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид

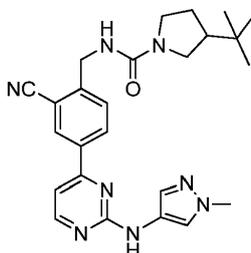


I-209

Синтез 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 198. Неочищенный материал очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (68 мг, выход: 59%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 532,3.

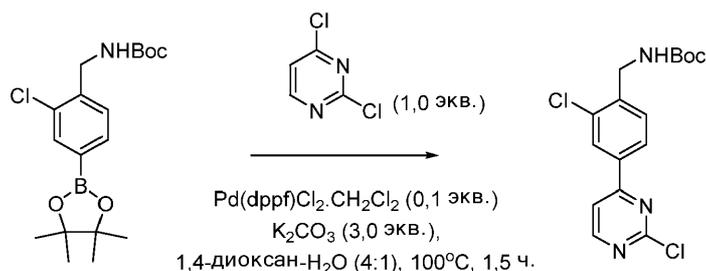
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,45 (с, 1H), 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68-7,66 (м, 2H), 7,21 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,64-4,63 (м, 2H), 4,21 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,91 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,62-3,57 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,30-3,28 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,13-2,11 (м, 1H), 1,93-1,91 (м, 1H), 1,73-1,70 (м, 1H), 0,96 (с, 9H).

Пример 203. 3-(трет-Бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



I-210

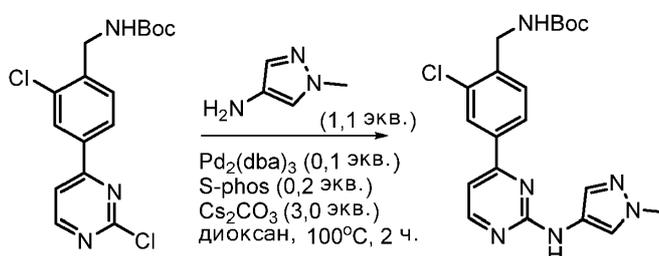
1. Получение трет-бутил-2-хлор-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трет-бутил-2-хлор-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 5:1-3:1) для получения трет-бутил-2-хлор-4-(2-хлорпиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде белого твердого вещества (1,3 г, выход: 78%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 354,1.

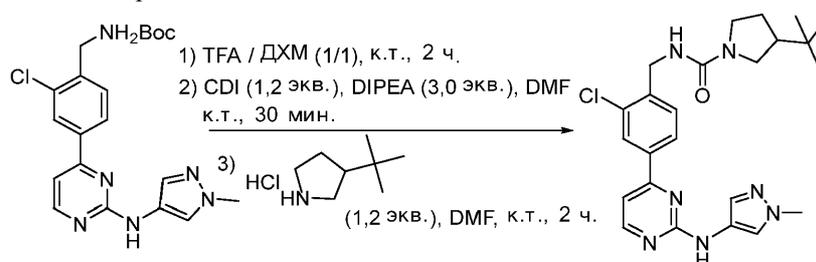
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,73 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (с, J = 1,6 Гц, 1H), 8,12 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,98 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,55 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 1,26 (с, 9H).

2. Получение трет-бутил-2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата



Синтез трети-бутил-2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата являлся таким же, как и в случае трет-бутил 2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/EtOAc = 1:4) для получения трет-бутил-2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (143 мг, выход: 41%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 415,2.

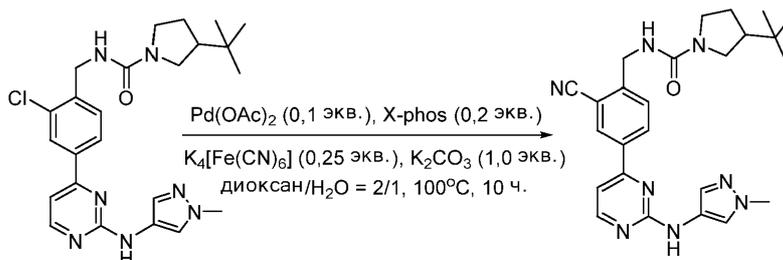
3. Синтез 3-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



К раствору 4-(4-(аминометил)-3-хлорфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (200 мг, 0,64 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (248 мг, 1,92 ммоль) и CDI (125 мг, 0,77 ммоль). После перемешивания при к.т. в течение 30 мин к раствору добавляли 3-(трет-бутил)пирролидин (126 мг, 0,77 ммоль). Получаемый раствор перемешивали в течение еще 2 ч, а затем очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (120 мг, выход: 53%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 468,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,44 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,06 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,04 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 4,78-4,76 (м, 1H), 4,57-4,55 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,59-3,40 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,04 (т, 10,0 Гц, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,87-1,85 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 1H), 0,92 (с, 9H).

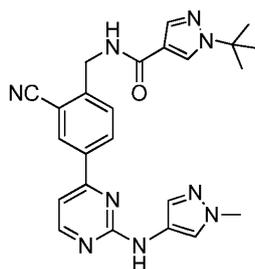
4. Синтез 3-(трет-бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



В высушенную в печи пробирку, предназначенную для работы под высоким давлением, оснащенную магнитной мешалкой, загружали Pd(OAc)₂ (6 мг, 0,026 ммоль), X-phos (25 мг, 0,052), K₄[Fe(CN)₆]·3H₂O (27 мг, 0,065 ммоль), K₂CO₃ (36 мг, 0,26 ммоль). Пробирку откачивали и заполняли N₂ 3 раза, а затем добавляли 3-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (120 мг, 0,26 ммоль) и 1,4-диоксан/воду (4:1, 2,0 мл). Пробирку, предназначенную для работы под высоким давлением, запечатывали, смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч, а затем охлаждали до к.т. Смесь отфильтровывали, а фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (54 мг, выход: 46%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 459,3.

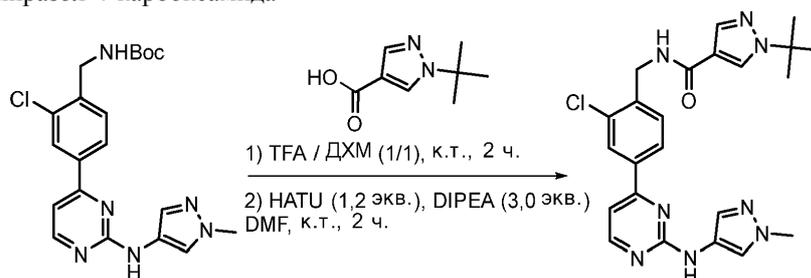
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,03 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,06 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,70-4,54 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,64-3,39 (м, 2H), 3,35-3,20 (м, 1H), 3,05 (т, J = 10,0 Гц, 1H), 2,13-1,98 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,73-1,58 (м, 1H), 0,92 (с, 9H).

Пример 204. 1-(трет-Бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



I-211

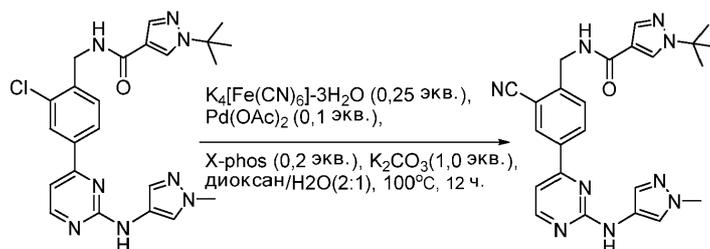
1. Получение 1-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 1. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₃·H₂O в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-хлор-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (58 мг, выход: 62%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 465,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,61 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

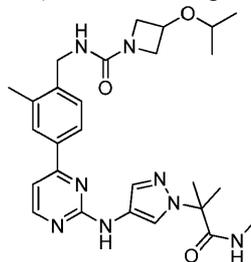
2. Получение 1-(трет-бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 203. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ТСХ (петролейный эфир:EtOAc = 1/3) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-циано-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (6 мг, выход: 4%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 456,2.

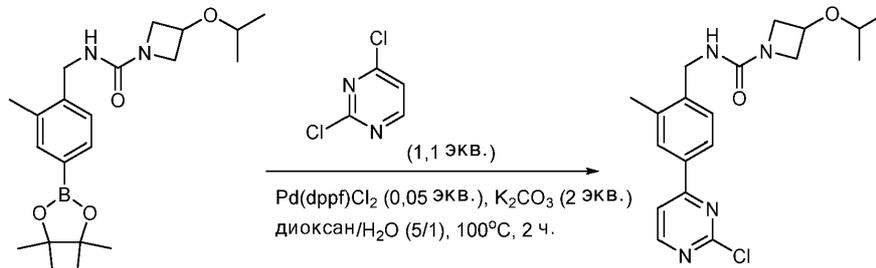
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 8,18 (дд, J = 6,8, 1,2 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85-7,84 (м, 1H), 7,72 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,03 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 6,59 (уш, 1H), 4,82 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).

Пример 205. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



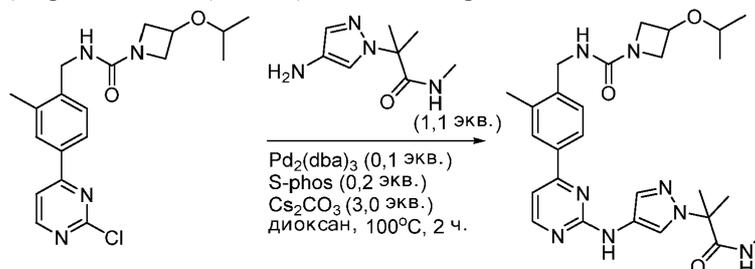
I-212

1. Синтез N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/ДХМ=1/30) для получения N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (130 мг, выход: 77%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС(M+H)⁺: 375,0.

2. Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

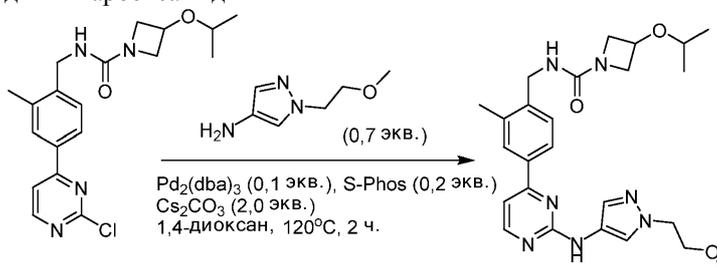


Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(2-метил-1-(метиламино)-1-оксопропан-2-ил)-

1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (112 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 521,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,94 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,23 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,46-4,40 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,19-4,16 (м, 2H), 3,82-3,79 (м, 2H), 3,69-3,64 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,83 (с, 6H), 1,17 (д, J=5,6 Гц, 6H).

Пример 206. 3-Изопропокси-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид

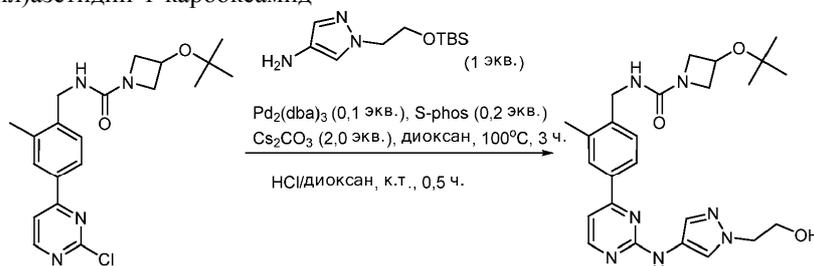


I-213

Синтез 3-изопропокси-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc:петролейный эфир = 2:1) для получения 3-изопропокси-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (85 мг, выход: 25%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 480,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,33-4,30 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,19 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,65 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,33 (с, 3H), 1,05 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 207. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид

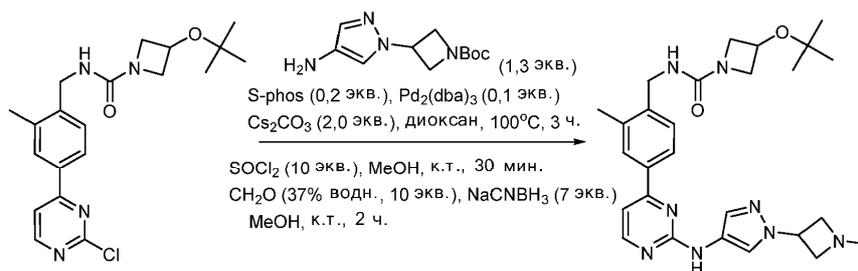


I-214

Синтез 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид, за исключением того, что 3-изопропоксиазетидин заменяли на 3-(трет-бутокси)азетидин. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (80 мг, выход: 54%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 480,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,23 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,91 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,80-3,77 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

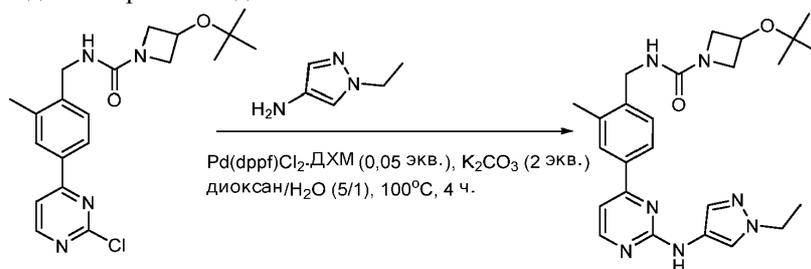
Пример 208. 3-(трет-Бутокси)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

**I-215**

Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (MeOH/ДХМ = 1/8) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (95 мг, выход: 40%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 505,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,83-7,82 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,27 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,50-4,44 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,07-4,03 (м, 2H), 3,81-3,77 (м, 2H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 1,09 (с, 9H).

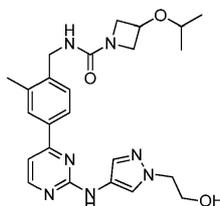
Пример 209. 3-(трет-Бутоксид)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид

**I-216**

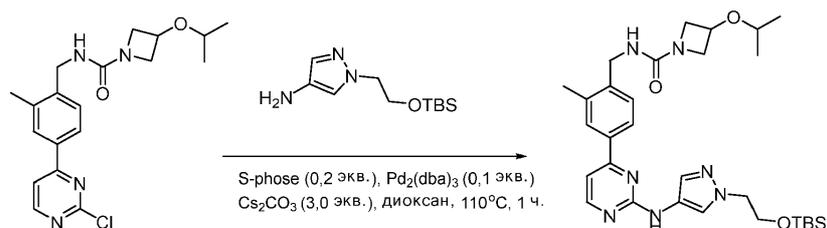
Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутил)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc:петролейный эфир = 4/1) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (100 мг, выход: 57%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 464,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,38 (с, 2H), 4,21-4,15 (м, 4H), 3,80-3,77 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,49 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 210. N-(4-(2-((1-(2-(гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (I-217)

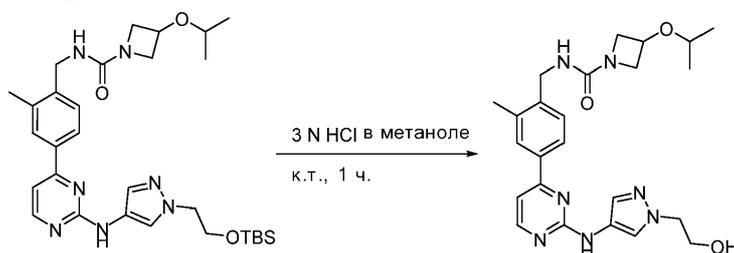


1. Синтез N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (ЕА/РЕ = 3/1) для получения N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (70 мг, выход: 53%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 580,4.

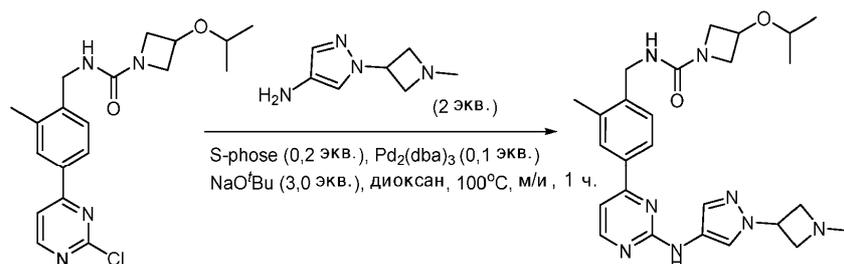
2. Синтез N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Смесь N-(4-(2-((1-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (70 мг, 0,12 ммоль) в 3N HCl в метаноле (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₃H₂O в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (32 мг, выход: 57%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 466,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,36 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,40 (д, J = 5,2 Гц, 2H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,21 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 4,14-4,12 (м, 2H), 3,98 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,50 (д, J = 5,6 Гц, 6H).

Пример 211. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

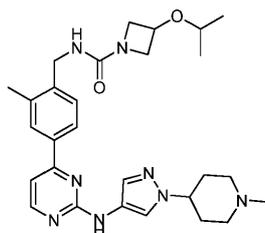


I-218

Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае трет-бутил-2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензилкарбамата. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 2:1) для получения 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества (48 мг, выход: 30%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,2.

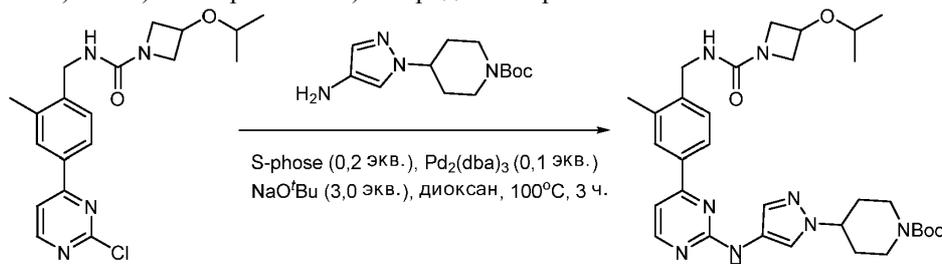
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,29 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,84-7,83 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,8 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,93-4,85 (м, 1H), 4,35-4,30 (м, 1H), 4,28 (с, 2H), 4,09-4,05 (м, 2H), 3,79-3,68 (м, 4H), 3,59-3,48 (м, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,05 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 212. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



I-219

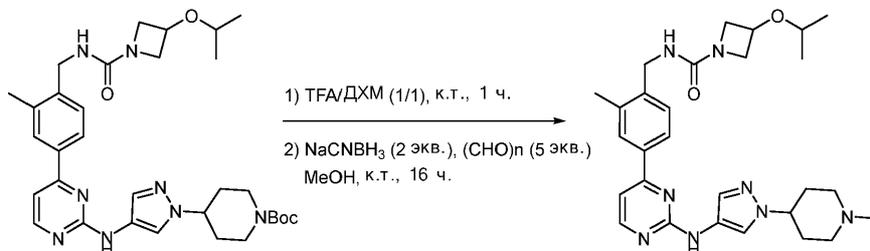
1. Синтез трет-бутил-4-(4-((4-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-4-(4-((4-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографией с силикагелем (MeOH/CH₂Cl₂=1/20) для получения трет-бутил-4-(4-((4-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата в виде желтого масла (105 мг, выход: 32%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 605,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,45 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,30-4,22 (м, 3H), 4,16-4,11 (м, 2H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,64-3,58 (м, 1H), 2,94-2,86 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,18-2,16 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,16 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

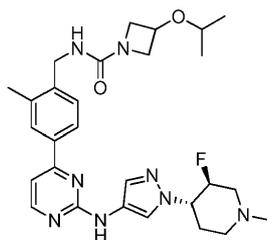
2. Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-(трет-бутокси)-N-(4-(2-((1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в примере 199. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ТСХ (силикагель, MeOH/CH₂Cl₂ = 1/9) для получения 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (30 мг, выход: 33%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 519,2.

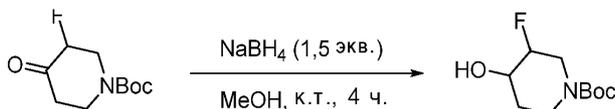
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,32 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,86 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,32 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,38-4,34 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,26-4,21 (м, 1H), 4,12-4,08 (м, 2H), 3,75-3,71 (м, 2H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,21-3,18 (м, 2H), 2,63-2,58 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,20-2,06 (м, 4H), 1,09 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 213. транс-N-(4-(2-((1-(3-фторпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



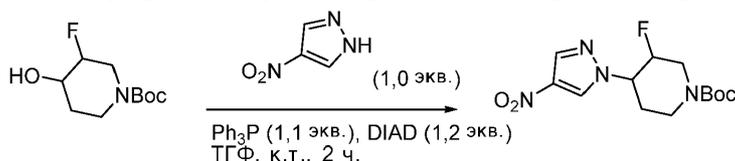
I-220

1. Синтез трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



К раствору трет-бутил-3-фтор-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл), медленно добавляли NaBH₄ (525 мг, 13,8 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После разбавления водой (80 мл) смесь экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл ×2). Объединенные органические слои промывали раствором соли, высушивали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 5:1) для получения трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, выход: 90%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС(M+H)⁺: 164,1.

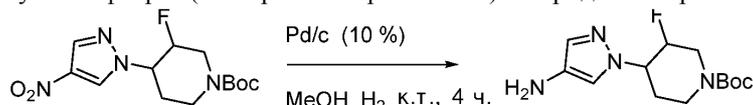
2. Синтез трет-бутил-3-фтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



К раствору 4-нитро-1H-пиразола (1,13 г, 10 ммоль), трет-бутил-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,19 г, 10 ммоль) и PPh₃ (2,88 г, 11 ммоль) в ТГФ (25 мл) добавляли DIAD (2,22 г, 11 ммоль) под азотом. Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (50 мл ×2). Органическую фазу концентрировали *in vacuo*, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир:EtOAc = 3:1) для получения указанного в названии продукта трет-бутил-3-фтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, выход: 91%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 315,1.

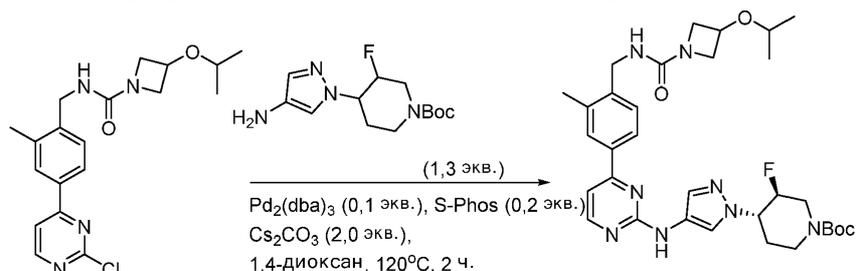
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,70 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 4,91-4,88 (м, 2H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,48-4,47 (м, 2H), 4,11-4,10 (м, 1H), 2,10-2,09 (м, 2H), 1,49 (с, 9H).

3. Синтез трет-бутил-3-фтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез трет-бутил-3-фтор-4-(4-нитро-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае (R)-трет-бутил-3-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилата в примере 121. После удаления катализатора растворитель удаляли, а неочищенный продукт (410 мг, выход: 91%) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 285,2.

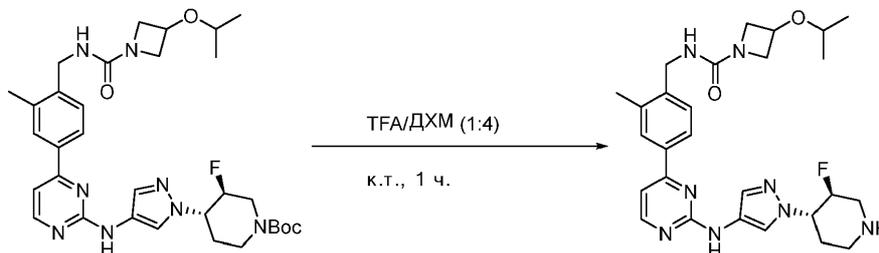
4. Синтез N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 205. Неочищенный продукт очищали посредством преп. ВЭЖХ (NH₃H₂O (0,05%)/MeCN в качестве подвижной фазы) для получения транс-трет-бутил-3-фтор-4-(4-((4-(3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1H-пиразол-1-

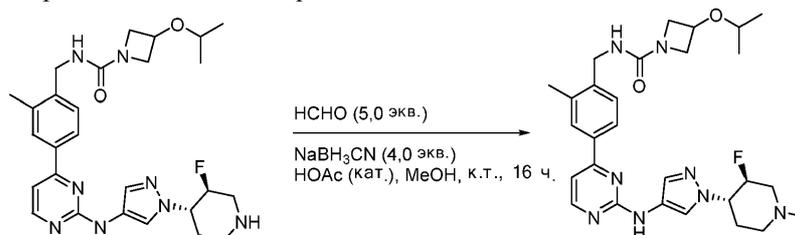
ил)пиперидин-1-карбоксилата (88 мг, выход: 26%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 623,3.

5. Синтез транс-трет-бутил-3-фтор-4-(4-((4-(4-((3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата



Синтез транс-трет-бутил-3-фтор-4-(4-((4-(4-((3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамидо)метил)-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)амино)-1Н-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата являлся таким же, как и в случае транс-N-(4-(2-((1-(3-фторпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения транс-N-(4-(2-((1-(3-фторпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (72 мг, выход: 97%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 523,3.

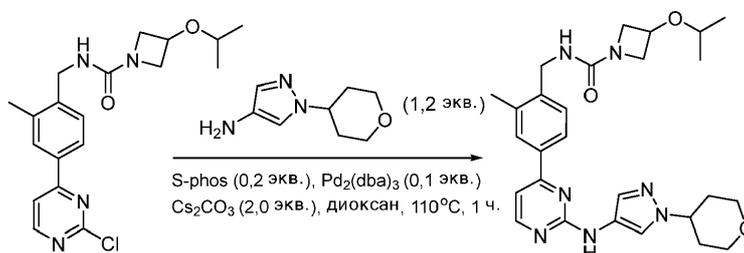
6. Синтез транс-N-(4-(2-((1-((3-фторпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид



Синтез транс-N-(4-(2-((1-((3-фторпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае примера 199. Неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения транс-N-(4-(2-((1-((3-фтор-1-метилпиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (28 мг, выход: 38%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 537,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,26 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,71-4,65 (м, 1H), 4,31-4,26 (м, 3H), 4,13-4,03 (м, 3H), 3,71-3,67 (м, 2H), 3,56-3,50 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,82-2,80 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,04 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 214. 3-Изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид



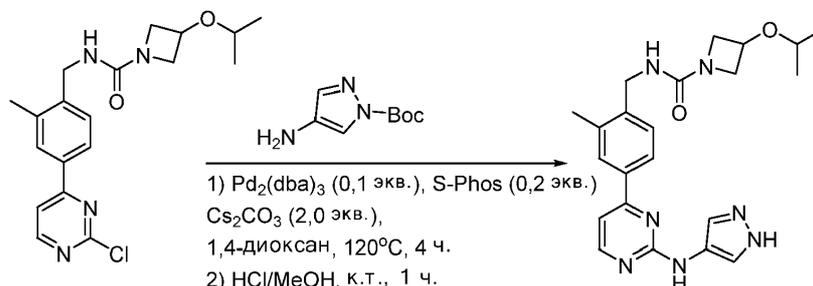
I-221

Синтез 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 3-изопропокси-N-(4-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 3-изопропокси-N-(2-метил-4-(2-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид (63 мг, выход: 39%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 506,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,50-4,47 (м, 1H), 4,43 (д, J = 5,2

Гц, 2H), 4,38-4,29 (м, 2H), 4,16-4,10 (м, 4H), 3,89-3,85 (м, 2H), 3,64-3,52 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,15-2,04 (м, 4H), 1,15 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 215. N-(4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид

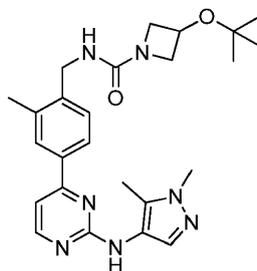


I-222

К раствору N-(4-(2-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид (220 мг, 0,60 ммоль) и трет-бутил-4-амино-1H-пиразол-1-карбоксилата (132 мг, 0,72 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (8 мл) добавляли Pd₂(dba)₃ (55 мг, 0,06 ммоль), S-phos (49 мг, 0,12 ммоль) и Cs₂CO₃ (390 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C добавляли в течение 4 ч под N₂. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и промывали водой (60 мл × 2). Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 3N HCl в MeOH (10 мл), а получаемую смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После концентрирования *in vacuo*, остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения N-(4-(2-((1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-3-изопропоксиазетидин-1-карбоксамид в виде белого твердого вещества (88 мг, выход: 35%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 544,2.

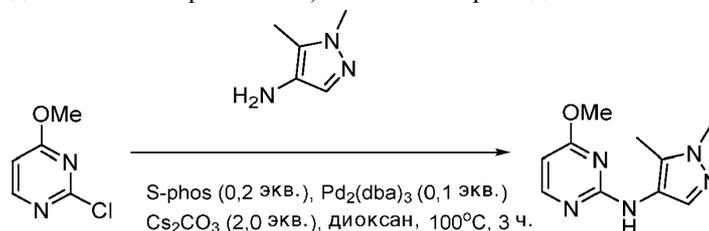
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91-7,90 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,42-4,36 (м, 3H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,81-3,78 (м, 2H), 3,67-3,61 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,14 (д, J = 6,0 Гц, 6H).

Пример 216. 3-(трет-Бутокси)-N-(4-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид



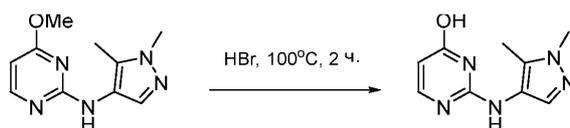
I-223

1. Синтез N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиримидин-2-амин



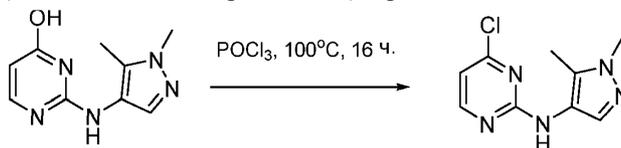
К раствору 2-хлор-4-метоксипиримидина (1,44 г, 10 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли 1,5-диметил-1H-пиразол-4-амин (1,21 г, 11 ммоль), Pd₂(dba)₃ (915 мг, 1,0 ммоль), S-Phos (822 мг, 2,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,5 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. смесь отфильтровывали сквозь слой целита. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, а неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 2/1) для получения N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиримидин-2-амин в виде желтого твердого вещества (1,75 г, выход: 80%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 220,1.

2. Синтез 2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ола



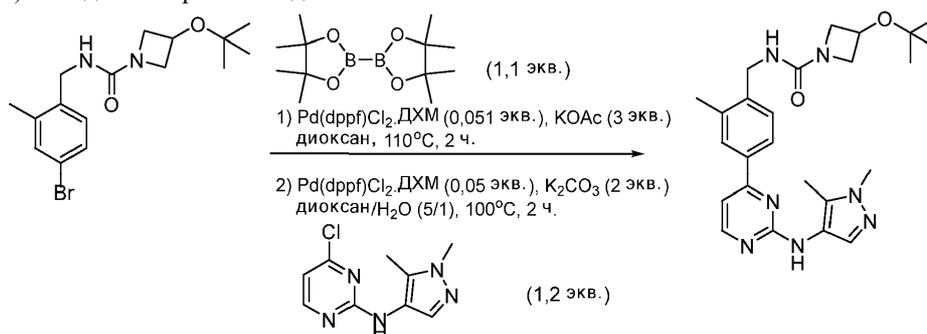
Раствор N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-4-метоксипиримидин-2-амина (1,0 г, 4,57 ммоль) в HBr (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, а неочищенный продукт (930 мг) применяли на следующем этапе без дополнительной очистки. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 206,1.

3. Синтез 4-хлор-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина



Раствор 2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ола (930 мг, 4,51 ммоль) в POCl₃ (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь выливали в ледяную воду и доводили до pH 8 с помощью Na₂CO₃ (нас). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл ×2). Объединенные органические слои промывали раствором соли, высушивали, концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (петролейный эфир:EtOAc = 1:1) для получения 4-хлор-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (680 мг, выход: 67%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 224,1.

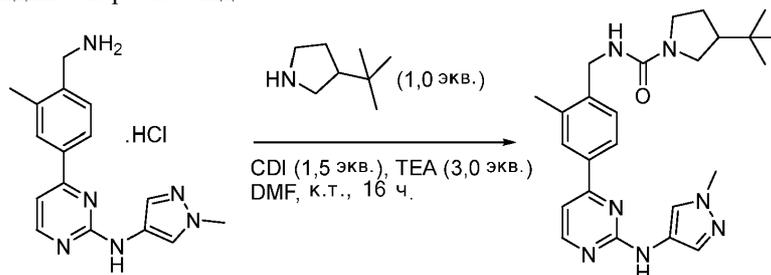
4. Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид



Смесь N-4-бром-2-метилбензил)-3-(трет-бутоксид)азетидин-1-карбоксамид (193 мг, 0,5 ммоль), бис(пинаколато)дифторидборана (134 мг, 0,55 ммоль), KOAc (98 мг, 1,0 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (41 мг, 0,05 ммоль) в 5 мл сухого 1,4-диоксана перемешивали при 100°C в течение 2 ч под азотом. После охлаждения до к.т. добавляли 4-хлор-N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амин (134 мг, 0,6 ммоль), K₂CO₃ (138 мг, 1,0 ммоль) и H₂O (2 мл). Получаемую смесь перемешивали при 100°C в течение еще 2 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (200 мл), промывали водой (80 мл ×2), высушивали в помощью Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы от 5 до 95%) для получения 3-(трет-бутоксид)-N-(4-(2-((1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)азетидин-1-карбоксамид (43 мг, выход: 22%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺:464,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): 8,26 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,16 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,55-4,53 (м, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,16-4,12 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,78-3,75 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,21 (с, 3H), 1,18 (с, 9H).

Пример 217. 3-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



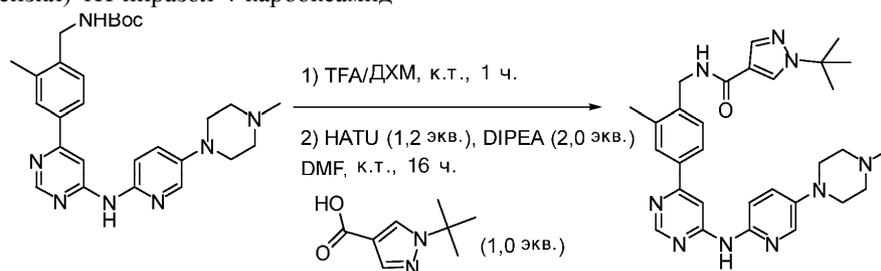
I-224

Раствор гидрохлорида 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-

2-амина (165 мг, 0,50 ммоль), CDI (123 мг, 0,75 ммоль) и TEA (151 мг, 1,5 ммоль) в DMF (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем добавляли 3-(трет-бутил)пирролидин (65 мг, 0,50 ммоль). Получаемый раствор перемешивали в течение еще 16 ч. После разбавления водой (15 мл) смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (40 мл \times 3). Объединенные органические фазы промывали раствором соли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (MeCN/вода с 0,05% аммиака в качестве подвижной фазы) для получения 3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (89 мг, выход: 41%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 448,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,94-7,92 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,42 (ABк, J = 23,2, 16,0 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,61-3,56 (м, 1H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,12-3,10 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 1H), 1,78-1,67 (м, 1H), 0,97 (с, 9H).

Пример 218. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

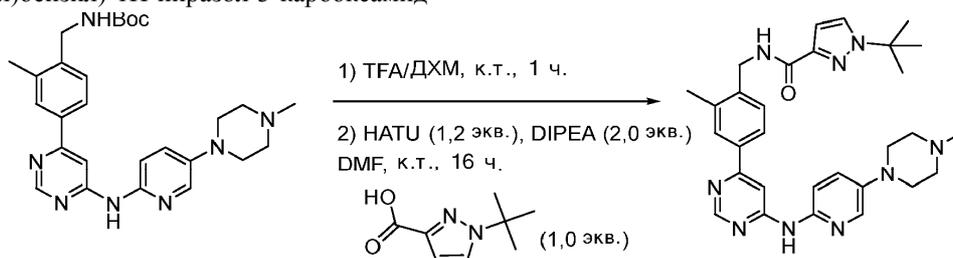


I-225

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (10 мг, выход: 30%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 540,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ч./млн 1,54 (д, J = 2,51 Гц, 11H), 2,42 (с, 2H), 2,86 - 2,89 (м, 2H), 2,95- 3,04 (м, 1H), 3,15 -3,25 (м, 1H), 3,52 - 3,57 (м, 1H), 3,80 - 3,88 (м, 1H), 4,45 - 4,49 (м, 1H), 7,39 - 7,42 (м, 1H), 7,55 - 7,59 (м, 1H), 7,77 - 7,81 (м, 1H), 7,81 - 7,83 (м, 1H), 7,83 - 7,86 (м, 1H), 7,93 (д, J=0,50 Гц, 1H), 8,04 - 8,09 (м, 1H), 8,12 - 8,16 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,33 (д, J=0,75 Гц, 1H), 8,48 -8,53 (м, 1H), 8,76 - 8,80 (м, 1H).

Пример 219. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид



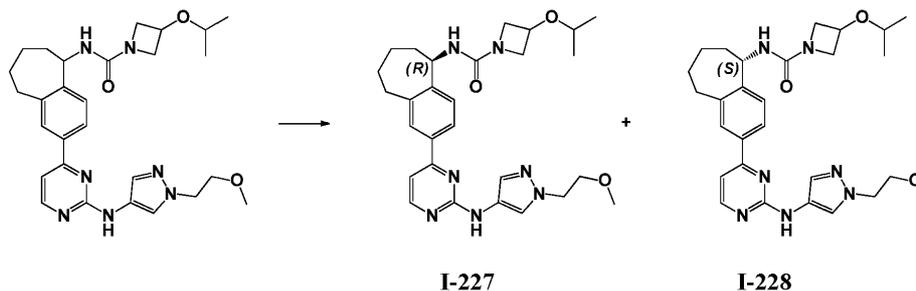
I-226

Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид являлся таким же, как и в случае 2-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)тиазол-5-карбоксамид. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (56 мг, выход: 56%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 540,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : ч./млн 1,54 (д, J=2,51 Гц, 11H), 2,42 (с, 2H), 2,86 - 2,89 (м, 2H), 2,95- 3,04 (м, 1H), 3,15 -3,25 (м, 1H), 3,52 - 3,57 (м, 1H), 3,80 - 3,88 (м, 1H), 4,45 - 4,49 (м, 1H), 7,39 - 7,42 (м, 1H), 7,55 - 7,59 (м, 1H), 7,77 - 7,79 (м, 1H), 7,83 - 7,86 (м, 1H), 7,93 (д, J=0,50 Гц, 1H), 8,04 - 8,09 (м, 1H), 8,12 - 8,16 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,33 (д, J=0,75 Гц, 1H), 8,48 - 8,53 (м, 1H), 8,76 -8,80 (м, 1H).

Пример 220. (R)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-

ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид и (S)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



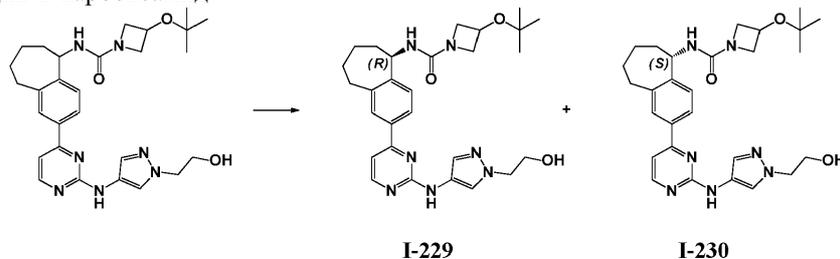
(2-(2-[1-(2-Метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино]пиримидин-4-ил}-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептен-5-ил)амид 3-изопропоксиазетидин-1-карбоновой кислоты (20 мг, 0,04 ммоль) отделяли с помощью хиральной колонки. Применяли следующий способ SFC: OZ-H (2×25 см) 40% метанола (0,1% DEA)/CO₂, 100 бар; 50 мл/мин, 220 нм.; инъек. об.: 1 мл, 2 мг/мл метанола. Получали два изомера: 9 мг (R)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,21 мин; МН⁺ 520,2;

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 3,51 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,83 - 7,99 (м, 2Н), 7,58 - 7,76 (м, 1Н), 7,37 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 4,98 - 5,10 (м, 1Н), 4,39 - 4,51 (м, 1Н), 4,15 - 4,35 (м, 4Н), 3,75 (т, J = 5,15 Гц, 5Н), 3,35 (с, 3Н), 2,89 - 3,10 (м, 2Н), 1,80 - 2,09 (м, 3Н), 1,57 - 1,75 (м, 1Н), 1,31 - 1,49 (м, 2Н), 1,11 - 1,23 (м, 6Н); и

8 мг (S)-3-изопропокси-N-(2-(2-((1-(2-метоксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,21 мин; МН⁺ 520,2;

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,38 (д, J = 4,52 Гц, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,84 - 7,99 (м, 2Н), 7,58 - 7,76 (м, 1Н), 7,37 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 6,86 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 5,04 (д, J = 10,04 Гц, 1Н), 4,39 - 4,51 (м, 1Н), 4,14 - 4,34 (м, 4Н), 3,60 - 3,94 (м, 5Н), 3,35 (с, 3Н), 2,90 - 3,09 (м, 2Н), 1,84 - 2,06 (м, 3Н), 1,59 - 1,75 (м, 1Н), 1,31-1,50 (м, 2Н), 1,13 - 1,23 (м, 6Н).

Пример 221. (R)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид и (S)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид



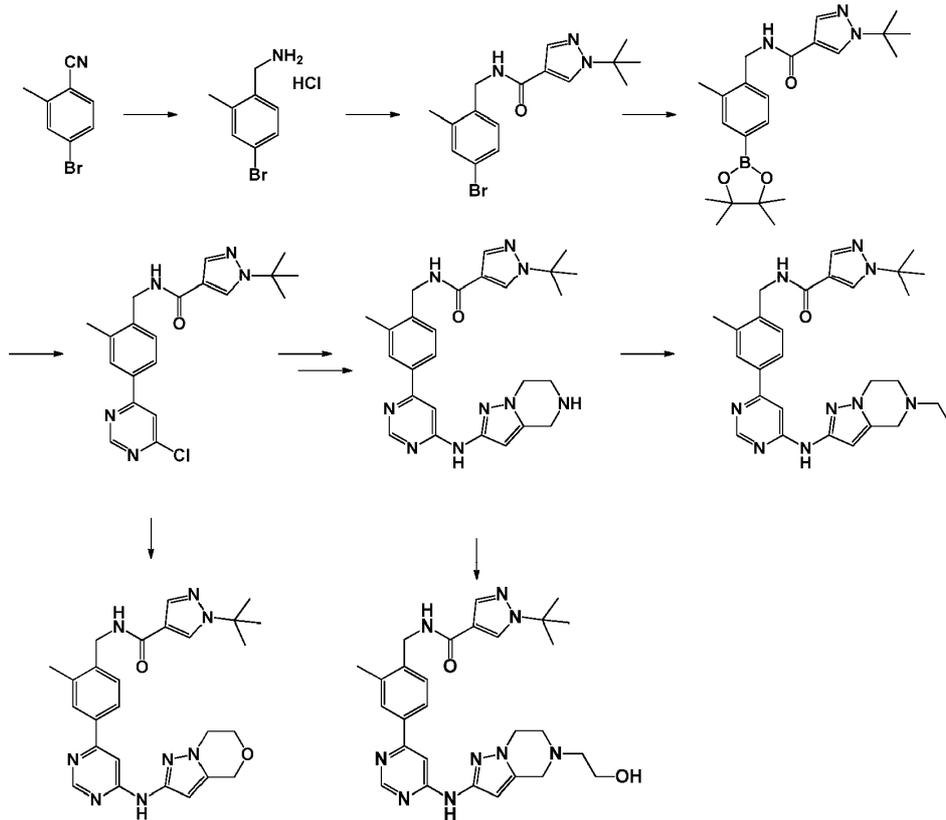
(2-{2-[1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-иламино]-пиримидин-4-ил}-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензоциклогептен-5-ил)амид 3-трет-бутоксиазетидин-1-карбоновой кислоты (40 мг, 0,08 ммоль) отделяли с помощью хиральной колонки. Применяли следующий способ SFC: IA (2×15 см), 35% метанола (0,1% DEA)/CO₂, 100 бар; 60 мл/мин, 220 нм; инъек. об.: 1 мл, 4 мг/мл метанола. Получали два изомера: 11 мг (R)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,16 мин; МН⁺ 520,2;

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (д, J = 4,52 Гц, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,84 - 7,99 (м, 2Н), 7,59 - 7,75 (м, 1Н), 7,37 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 5,02 Гц, 1Н), 5,04 (д, J = 10,04 Гц, 1Н), 4,53 - 4,67 (м, 1Н), 4,13 - 4,29 (м, 4Н), 3,73 - 3,98 (м, 4Н), 2,87 - 3,09 (м, 2Н), 1,79 - 2,06 (м, 4Н), 1,55 - 1,75 (м, 1Н), 1,31-1,47 (м, 2Н), 1,22 (с, 9Н); и

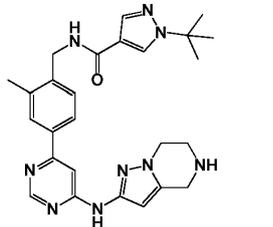
9 мг (S)-3-(трет-бутокси)-N-(2-(2-((1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил)азетидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,16 мин; МН⁺ 520,2;

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,37 (д, J = 4,52 Гц, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 7,84 - 7,99 (м, 2Н), 7,60 - 7,76 (м, 1Н), 7,37 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,19 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 5,04 (д, J = 10,29 Гц, 1Н), 4,55 - 4,66 (м, 1Н), 4,12 - 4,32 (м, 4Н), 3,74 - 3,98 (м, 4Н), 2,89 - 3,09 (м, 2Н), 1,78 - 2,06 (м, 4Н), 1,55 - 1,75 (м, 1Н), 1,30 - 1,49 (м, 2Н), 1,22 (с, 9Н).

Схема 12

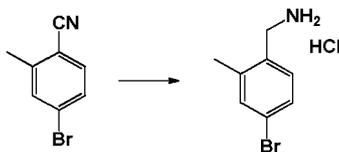


Пример 222. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



I-231

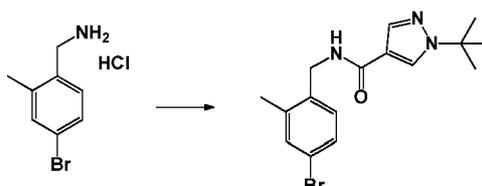
1. Синтез гидрохлорида (4-бром-2-метилфенил)метанамина



К раствору 4-бром-2-метилбензонитрила (3,0 г, 15 ммоль) в безводном ТГФ (20 мл) под азотом при 0°C добавляли 1,0М раствор борана в ТГФ (46 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно гасили с помощью MeOH, концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт обрабатывали с помощью EtOAc (20 мл) и 4М HCl в 1,4-диоксане (8,0 мл, 32 ммоль) в течение 5 мин. Твердое вещество отфильтровывали, промывали с диэтиловым эфиром, высушивали для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (3,24 г, выход: 100%). ЖХМС: ВУ 0,75 мин; МН⁺ 200,0.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,28 (уш. с, 2H), 7,42 - 7,54 (м, 2H), 7,34 (д, J = 7,93 Гц, 1H), 3,99 (д, J = 4,15 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H).

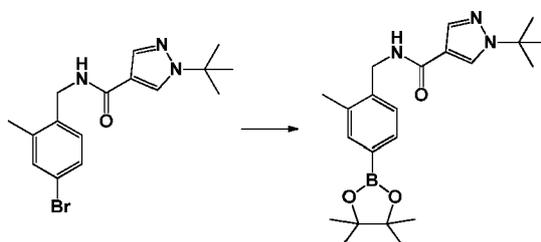
2. Синтез N-(4-бром-2-метилбензил)-1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



К раствору 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1,4 г, 8,4 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли NATU (3,5 г, 9,2 ммоль) и DIEA (4,4 мл, 25 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин, после чего добавляли гидрохлорид (4-бром-2-метилфенил)метанамина (2,0 г, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, а органическую фазу затем высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (градиент EtOAc/гептан) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (2,21 г, выход: 92%). ЖХМС: ВУ 1,59 мин; MN^+ 350,0;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,41 (т, $J = 5,65$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,28 - 7,44 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J = 5,52$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

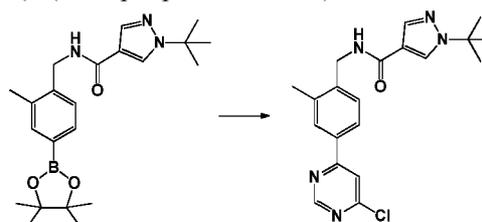
3. Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды



К дегазированному раствору N-(4-бром-2-метилбензил)-1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды (2,0 г, 5,7 ммоль) и KOAc (1,68 г, 17,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) (0,23 г, 0,28 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (1,6 г, 6,3 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (градиент EtOAc/гептан) для получения указанного в названии соединения в виде белесоватого порошка (2,1 г, выход: 95%). ЖХМС: ВУ 1,71 мин; MN^+ 398,3;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,41 (т, $J = 5,65$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,42 - 7,50 (м, 2H), 7,23 (д, $J = 7,53$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J = 5,77$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,45 - 1,59 (м, 9H), 1,28 (с, 12H).

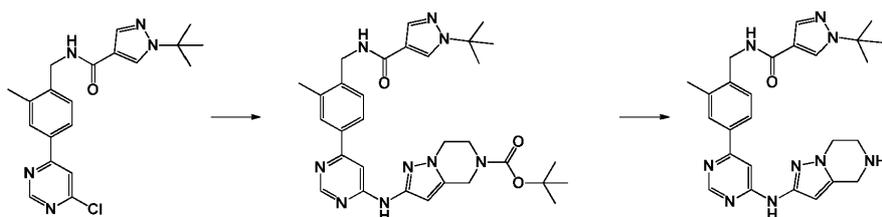
4. Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды



Смесь 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды (1,33 г, 3,35 ммоль) и 4,6-дихлорпиримидина (0,60 г, 4,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл) дегазировали азотом, после чего добавляли $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2]$ (273 мг, 0,33 ммоль) и раствор K_2CO_3 (0,92 г, 6,7 ммоль) в воде (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч, охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали (Na_2SO_4), концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью хроматографии с силикагелем (EtOAc/гептан) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (0,74 г, выход: 55%). ЖХМС: ВУ 1,52 мин; MN^+ 384,0;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,07 (д, $J = 0,50$ Гц, 1H), 8,50 (т, $J = 5,65$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J = 13,05$ Гц, 2H), 8,00 - 8,15 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 8,03$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J = 5,77$ Гц, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

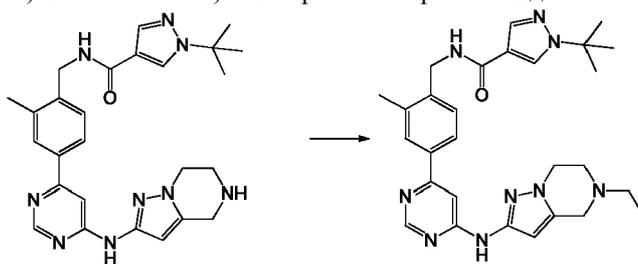
5. Синтез 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пирозин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамиды



Смесь 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (350,0 мг, 0,912 ммоль) и трет-бутиловый эфир 2-амино-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиазин-5-карбоновой кислоты (282,4 мг, 1,18 ммоль) дегазировали в PhCH₃ (10,0 мл). К раствору добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (75 мг, 0,18 ммоль), Pd₂(dba)₃ (83 мг, 0,09 ммоль) и трет-бутоксид натрия (263 мг, 2,7 ммоль). Смесь дегазировали, а затем нагревали в микроволновом излучении до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, отделяли органическую фазу, высушивали (Na₂SO₄), концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью обратно-фазовой хроматографии (C18-градиент от 10 до 90% ACN/вода с 0,1%TFA). Продукт экстрагировали с помощью EtOAc для получения масла (ЖХМС: ВУ 1,29 мин; МН⁺ 586,3), которое затем растворяли в 1,4-диоксане (2,0 мл, 26 ммоль) и обрабатывали с помощью 4М раствора HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который затем осаждают из диэтилового эфира для получения твердого вещества, которое применяют без дополнительной очистки (320 мг, выход: 67% в виде соли HCl). ЖХМС: ВУ 0,85 мин.; МН⁺ 486,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,00 (уш. с, 2H), 8,85 (с, 1H), 8,60 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,68 - 7,84 (м, 2H), 7,44 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 4,36 - 4,53 (м, 4H), 4,30 (т, J = 5,52 Гц, 2H), 3,66 (уш. с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Пример 223. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5-этил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

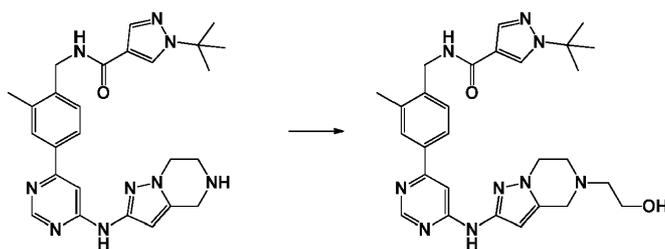


I-232

К раствору 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (100 мг, 0,20 ммоль), триэтиламина (0,03 мл, 0,20 ммоль) и 5,0М ацетальдегида в воде (2 мл, 9 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (87 мг, 0,41 ммоль) и нагревали в микроволновом излучении при 90°C в течение 20 мин. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc, промывали раствором соли, высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (ДХМ + от 10 до 100% 2М NH₃/MeOH) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (86 мг, выход: 84%). ЖХМС: ВУ 0,82 мин; МН⁺ 514,2;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,59 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,69 - 7,83 (м, 2H), 7,52 (уш. с, 1H), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,25 (уш. с, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,12 (т, J = 5,52 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,01 (т, J = 5,65 Гц, 2H), 2,67 (к, J = 7,19 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,60 (с, 9H), 1,20 (т, J = 7,28 Гц, 3H).

Пример 224. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5-(2-гидроксиэтил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

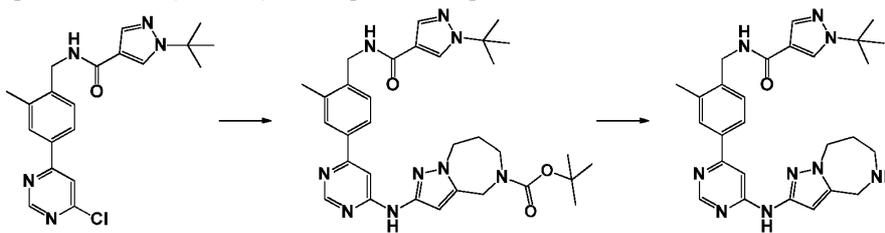


I-233

К раствору 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (240 мг, 0,49 ммоль) и Et₃N (69 мкл, 0,49 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4,0 мл), добавляли AcOH (28 мкл, 0,49 ммоль), [1,4]диоксан-2,5-диол (89 мг, 0,74 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (200 мг, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, экстрагировали с помощью EtOAc и промывали с помощью водного NaHCO₃ и раствора соли. Органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали in vacuo для получения остатка, который очищали с помощью обратно-фазовой хроматографии (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (178 мг, выход: 51% в виде соли TFA). ЖХМС: ВУ 0,85 мин; МН+ 530,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,41 (уш. с, 1H), 8,73 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 8,51 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 0,50 Гц, 1H), 7,71 - 7,87 (м, 1H), 7,63 (уш. с, 1H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,52 (уш. с, 1H), 4,17 - 4,76 (м, 6H), 3,65 - 3,97 (м, 4H), 3,38 (уш. с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Пример 225. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

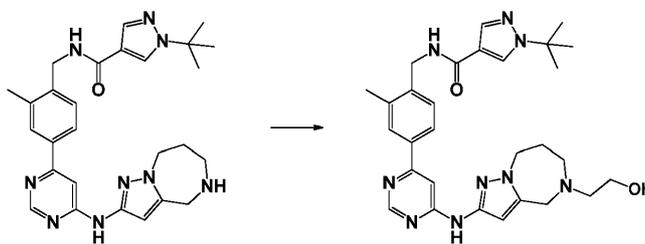


I-234

Раствор 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (350 мг, 0,91 ммоль) и трет-бутил-2-амино-7,8-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-5(6H)-карбоксилата (406 мг, 1,2 ммоль) в PhCH₃ (10 мл, 94 ммоль) дегазировали в течение 5 мин, после чего добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (75 мг, 0,18 ммоль), трис(дибензил-иденацетон)дипалладий(0) (83 мг, 0,09 ммоль) и трет-бутоксид натрия (263 мг, 2,7 ммоль) и дегазировали в течение еще 5 мин. Смесь нагревали в микроволновом излучении при 100°C в течение 1 ч, охлаждали до к.т. и разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, разделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали in vacuo для получения остатка. Неочищенный материал очищали с помощью преп. ВЭЖХ (C18-градиент от 10 до 90% ACN/вода с 0,1% TFA), с последующей экстракцией с помощью EtOAc и концентрированием in vacuo для получения светло-желтого масла (ЖХМС: ВУ 1,27 мин.; МН+ 600,3). Вос-защищенный интермедиат растворяли в 1,4-диоксане (2,0 мл) и обрабатывали с помощью 4M раствора HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, концентрировали in vacuo для получения остатка, который затем осаждали из диэтилового эфира, отфильтровывали и промывали с помощью эфира (3×5 мл) для получения указанного в названии соединения в виде светло-желтого твердого вещества (289 мг, выход: 59% в виде соли HCl). ЖХМС: ВУ 0,88 мин; МН+ 500,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,35 (уш. с, 2H), 8,74 (с, 1H), 8,51 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 - 7,80 (м, 2H), 7,30 - 7,41 (м, 1H), 4,26 - 4,49 (м, 6H), 3,32 (уш. с, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,97 (уш. с, 2H), 1,47 (с, 9H).

Пример 226. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5-(2-гидроксиэтил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



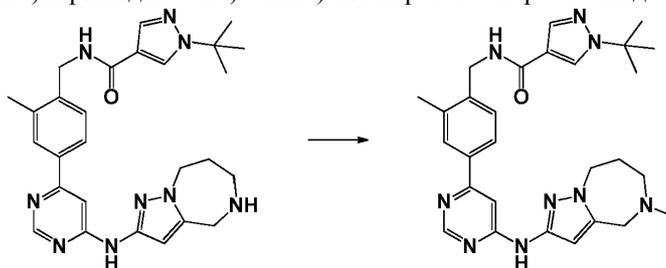
I-235

К раствору 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (100 мг, 0,20 ммоль) и Et₃N (28 мкл, 0,20 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл), добавляли AcOH (11 мкл, 0,20 ммоль), [1,4]диоксан-2,5-диол (36 мг, 0,30 ммоль), а затем триацетоксиборгидрид натрия (84,8 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью насыщенного водного NaHCO₃ и раствора соли. Органическую фазу высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали in vacuo для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ

(CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (48 мг, выход: 37% в виде соли TFA). ЖХМС: ВУ 0,87 мин; МН⁺ 544,2;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,38 (уш. с, 1H), 10,10 (уш. с, 1H), 8,66 - 8,79 (м, 1H), 8,51 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 - 7,86 (м, 2H), 7,58 (уш. с, 1H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,77 (уш. с, 1H), 4,26 - 4,83 (м, 6H), 3,40 - 3,86 (м, 4H), 2,98 - 3,22 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,97 - 2,24 (м, 2H), 1,42 - 1,65 (м, 9H).

Пример 227. 1-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

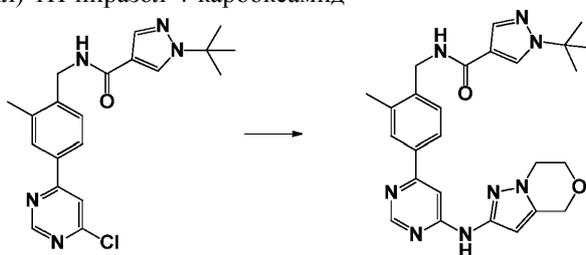


I-236

К смеси гидрохлорида 1-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a][1,4]дiazепин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (150 мг, 0,28 ммоль) и Et₃N (39 мкл, 0,28 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (4,0 мл) добавляли формальдегид (0,75 мл, 27 ммоль) и AcOH (16 мкл, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, после чего добавляли триацетоксиборгидрид натрия (119 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенный материал, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения желаемого продукта в виде светло-желтого порошка (98 мг, выход: 57% в виде соли TFA). ЖХМС: ВУ 0,80 мин; МН⁺ 514,2;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,40 (уш. с, 1H), 10,27 (уш. с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,51 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,72 - 7,85 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 4,29 - 4,76 (м, 6H), 3,39 - 3,72 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,16 (уш. с, 1H), 1,99 (уш. с, 1H), 1,53 (с, 9H).

Пример 228. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

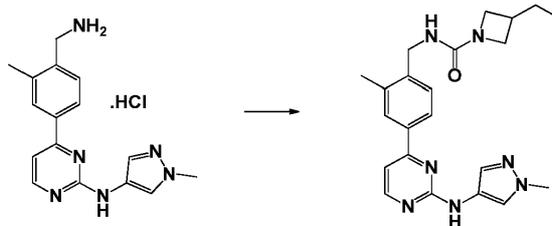


I-237

К раствору 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (85 мг, 0,22 ммоль) и 6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-c][1,4]оксазин-2-амин (62 мг, 0,44 ммоль) в 2-бутаноле (5,0 мл) добавляли раствор 4M HCl в 1,4-диоксане (0,10 мл, 0,40 ммоль) и нагревали при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (36 мг, выход: 28% в виде соли TFA). ВУ 1,04 мин; МН⁺ 487,2;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,59 (уш. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,50 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,32 (д, J = 0,75 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 0,50 Гц, 1H), 7,58 - 7,81 (м, 3H), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,29 (уш. с, 1H), 4,68 - 4,86 (м, 2H), 4,46 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,97 - 4,12 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 1,42 - 1,62 (м, 9H).

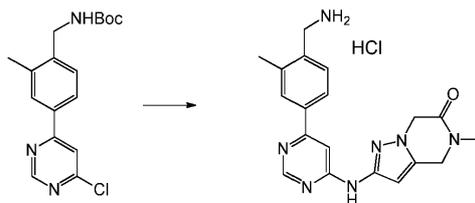
Пример 229. 3-Этил-N-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

**I-238**

К раствору N,N-карбонилдиимидазола (49 мг, 0,30 ммоль) в DMF (4,0 мл) добавляли гидрохлорид 4-(4-(аминометил)-3-метилфенил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)пиримидин-2-амина (100 мг, 0,30 ммоль) и Et₃N (0,13 мл, 0,91 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 2 ч, после чего добавляли гидрохлорид 3-этилазетидина (55 мг, 0,45 ммоль), а затем перемешивали при к.т. в течение ночи. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали раствором соли. Органическую фазу отделяли, высушивали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии соединения в виде желтого порошка (114 мг, выход: 76% в виде соли TFA). ЖХМС: ВУ 1,12 мин; МН⁺ 406,2;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,54 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,93 (д, J = 2,01 Гц, 3H), 7,56 (уш. с, 1H), 7,36 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 6,75 (уш. с, 1H), 4,23 (д, J = 4,02 Гц, 2H), 3,91 (т, J = 7,91 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,45 (дд, J = 5,65, 7,91 Гц, 2H), 2,28 - 2,46 (м, 4H), 1,54 (квин, J = 7,34 Гц, 2H), 0,83 (т, J = 7,28 Гц, 3H).

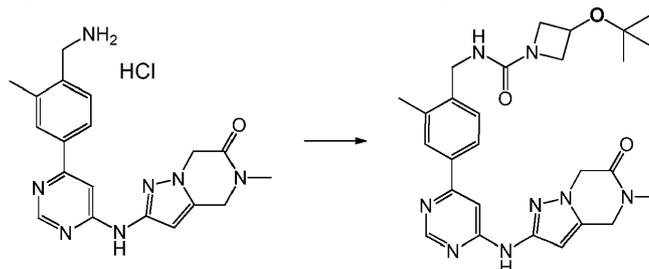
Пример 230. 3-(трет-Бутоксид)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло-[1,5-a]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

**I-239**

1. Синтез гидрохлорида 2-((6-(4-(аминометил)-3-метилфенил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метил-4,5-дигидро-пиразоло[1,5-a]пиразин-6(7H)-она.

К раствору трет-бутил-4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензилкарбамата (200 мг, 0,60 ммоль) и 2-амино-5-метил-4,5-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-6-она (149 мг, 0,9 ммоль) в 2-бутаноле (6,0 мл) добавляли раствор 4М HCl в 1,4-диоксане (0,4 мл, 1,5 ммоль) и воду (1,0 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 12 ч, охлаждали до к.т. и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который растворяли в EtOAc и промывали с помощью водного NaHCO₃ и воды. Органическую фазу отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал разбавляли с помощью диэтилового эфира и обрабатывали с помощью 4М раствора HCl в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч для получения твердого вещества, которое отфильтровывали и промывали с помощью диэтилового эфира для получения указанного в названии соединения в виде светло-желтого порошка (145 мг, 60% выход: в виде соли HCl), который применяли на следующем этапе без дополнительных очисток. ЖХМС: ВУ 0,33 мин; МН⁺ 364,1.

2. Синтез 3-(трет-бутоксид)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-6-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло-[1,5-a]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)азетидин-1-карбоксамид

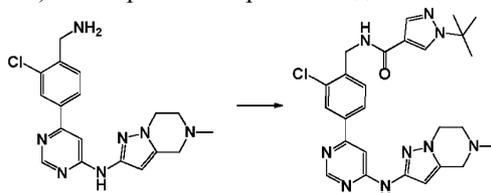


К раствору CDI (14 мг, 0,08 ммоль) в DMF (2,0 мл) добавляли 2-[6-(4-(аминометил)-3-метил-фенил)пиримидин-4-иламино]-5-метил-6,7-дигидро-5H-пиразоло[1,5-a]пиразин-4-он (30 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламин (0,03 мл, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 35°C в течение 1 ч, после чего добавляли гидрохлорид 3-(трет-бутоксид)азетидина (20 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в

течение 12 ч, разбавляли с помощью MeOH и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения указанного в названии соединения в виде белесоватого порошка (12 мг, 25% выход:). ЖХМС: ВУ 1,00 мин; МН⁺ 519,2;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,84 (с, 1H), 7,60 - 8,01 (м, 3H), 7,51 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,10 (уш. с, 1H), 4,52 - 4,65 (м, 1H), 4,40 (с, 4H), 4,10 - 4,26 (м, 2H), 3,84 - 3,94 (м, 2H), 3,72 - 3,83 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

Пример 231. 1-(трет-Бутил)-N-(2-хлор-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]-пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

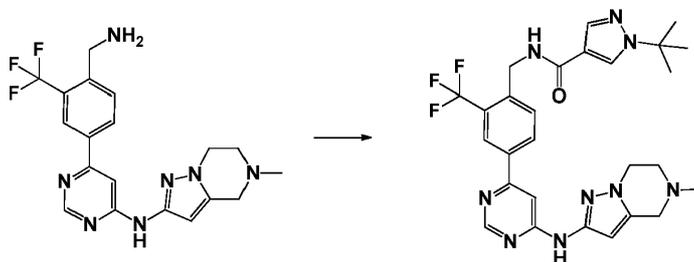


I-240

Смесь 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (45 мг, 0,27 ммоль) HATU (113 мг, 0,30 ммоль) и DIEA (0,10 мл, 0,54 ммоль) в DMF (4,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин, после чего добавляли [6-(4-аминометил-3-хлор-фенил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амин (100 мг, 0,27 ммоль), а смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь затем разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органическую фазу отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с силикагелем (градиент EtOAc/гептан) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (32 мг, выход: 22%). ЖХМС: ВУ 0,87 мин; МН⁺ 520,2;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆/CD₃OD) δ: 9,97 (с, 1H), 8,56 - 8,74 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,05 (д, J = 1,51 Гц, 1H), 7,84 - 7,97 (м, 2H), 7,61 (уш. с, 1H), 7,48 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,23 (уш. с, 1H), 4,47 - 4,59 (м, 2H), 3,99 (т, J = 5,27 Гц, 2H), 3,65 - 3,72 (м, 2H), 2,82 (т, J = 5,52 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,52 (с, 9H).

Пример 232. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

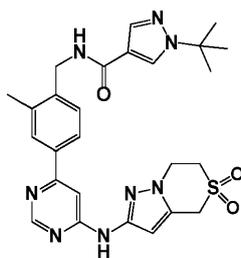


I-241

Смесь 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (63 мг, 0,37 ммоль), HATU (156 мг, 0,41 ммоль) и DIEA (0,13 мл, 0,74 ммоль) в DMF (6,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 мин, после чего добавляли [6-(4-аминометил-3-трифторметил-фенил)пиримидин-4-ил]-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)-амин (150 мг, 0,37 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. в течение ночи, разбавляли с помощью EtOAc, промывали водой, отделяли органическую фазу, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенный материал, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (градиент EtOAc/гептан) для получения указанного в названии соединения в виде белого порошка (106 мг, 52% выход:). ЖХМС: ВУ 0,96 мин; МН⁺ 554,2;

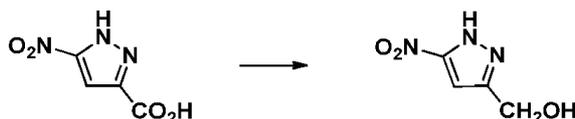
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,61 - 8,70 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,58 - 7,74 (м, 2H), 6,25 (уш. с, 1H), 4,80 (с, 2H), 4,12 (т, J = 5,65 Гц, 2H), 3,68 (с, 2H), 2,98 (т, J = 5,65 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,62 (с, 9H).

Пример 233. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(6-((5,5-диоксидо-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид



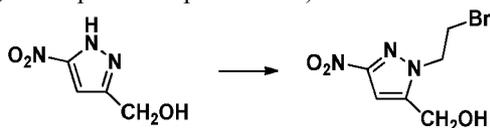
I-242

1. Синтез (3-нитропиразол-5-ил)метанола



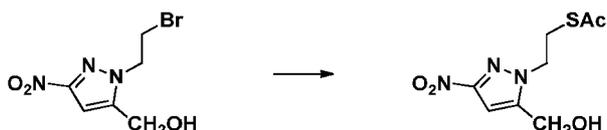
К раствору 3-нитропиразол-5-карбоновой кислоты (17 г, 110 ммоль) в ТГФ (200 мл) медленно добавляли раствор комплекса боран-ТГФ (1,0М в ТГФ, 200 мл) при 0°C под атмосферой азота. Смесь затем перемешивали при к.т. в течение 20 ч, охлаждали до 0°C и медленно добавляли воду (40 мл) и 4N HCl (40 мл), а смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали, концентрировали *in vacuo* и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Органическую фазу промывали с помощью водного NaHCO₃ и раствора соли, разделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения (3-нитропиразол-5-ил)метанола (10 г, выход: 64%).

2. Синтез (1-(2-бромэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанола



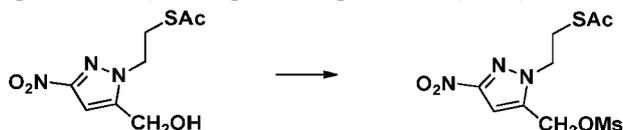
Смесь (3-нитропиразол-5-ил) MeOH (10 г, 0,07 моль) и карбоната цезия (35 г, 0,11 моль) в DMF (100 мл) нагревали при 100°C в течение 5 мин и охлаждали до к.т., после чего добавляли дибромэтан (13 г, 0,07 моль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч, выливали в воду со льдом, к которому добавляли водную лимонную кислоту, чтобы установить pH 7. Продукт экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и раствором соли, а органический слой отделяли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии для получения (1-(2-бромэтил)-3-нитро-1H-пиразол-5-ил)метанола (6 г, выход: 34%).

3. Синтез S-(2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата



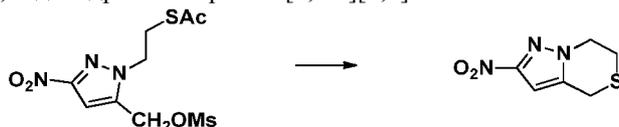
К раствору (1-бромэтил-3-нитропиразол-5-ил)метанола (5,5 г, 22 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли тиацетат калия (5,0 г, 44 ммоль). Получаемую смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Объем растворителя уменьшали для получения остатка, который разбавляли с помощью ДХМ и воды. Органический слой отделяли, промывали раствором соли, высушивали (MgSO₄), отфильтровывали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (ДХМ/CH₃OH=98/2 в качестве элюента) для получения S-(2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата (4 г, выход: 74%).

4. Синтез S-(2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата



Раствор S-(2-(5-(гидроксиметил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата (4,0 г, 16,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N (2,5 г, 25 ммоль), после чего метансульфонилхлорид (2,2 г, 19,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и промывали с помощью водного NaHCO₃. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки (ДХМ/CH₃OH=99/1 в качестве элюента) для получения S-(2-(5-(((метилсульфонил)окси)метил)-3-нитро-1H-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата (4,2 г, выход: 79%).

5. Синтез 2-нитро-6, 7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина



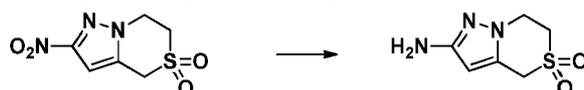
К раствору S-(2-(5-(((метилсульфонил)окси)метил)-3-нитро-1Н-пиразол-1-ил)этил)этанттиоата (4,2 г, 13 ммоль) в CH_3OH (60 мл) добавляли LiOH (0,62 г, 26 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Объем растворителя уменьшали, а остаток разбавляли с помощью CH_2Cl_2 и воды. Органический слой отделяли, промывали раствором соли, затем высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью колонки (CH_2Cl_2 в качестве элюента) для получения 2-нитро-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина (2,0 г, выход: 83%).

6. Синтез 5,5-диоксида 2-нитро-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина



К раствору 2-нитро-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина (1,3 г, 7 ммоль) в CH_3OH (150 мл) добавляли раствор оксона (12 г) в воде (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 8 ч. Объем растворителя уменьшали, а получаемую водную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли, высушивали (MgSO_4), отфильтровывали и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного 2-нитро-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина 5,5-диоксида (1,5 г), который применяли на следующем этапе без дополнительных очисток.

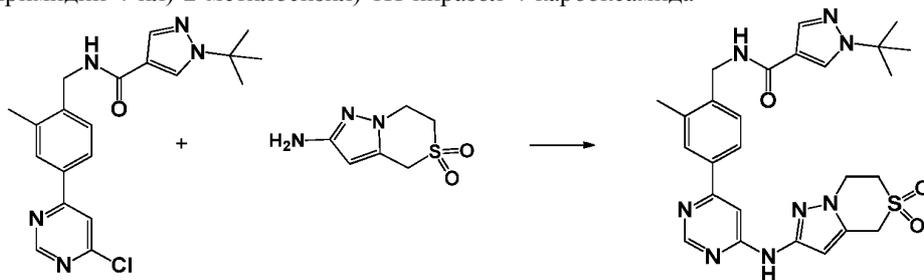
7. Синтез 2-амино-6, 7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина



В 500 мл колбу для гидрирования загружали 5,5-диоксид 2-нитро-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина (1,2 г, 5,5 ммоль), CH_3OH (200 мл) и 10% палладиевый катализатор на углеродном носителе (50% влажности, 400 мг). Колбу помещали под атмосферой водорода до давления 35 фунт/кв.дюйм и перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали сквозь слой целита и промывали с помощью MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения 5,5-диоксида 2-амино-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина (700 мг, выход: 68%). Mn^+ 188,0;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 5,44 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,24 (т, J = 6,02 Гц, 2H), 3,70 (т, J = 5,90 Гц, 2H).

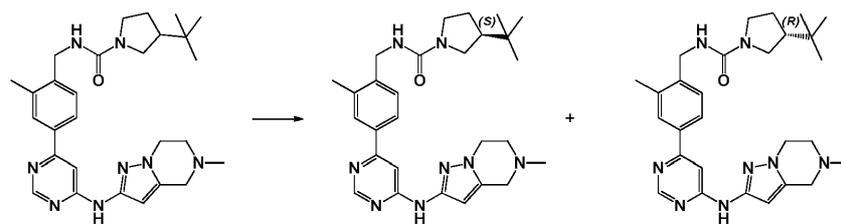
8. Синтез 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-((5,5-диоксида-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



Смесь 1-(трет-бутил)-N-(4-(6-хлорпиримидин-4-ил)-2-метилбензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль), 5,5-диоксида 2-амино-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]тиазина (98 мг, 0,52 ммоль) и 4М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,07 мл, 0,26 ммоль), 2-бутаноле (2,0 мл) и воде (2,0 мл) нагревали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* для получения неочищенного продукта, который очищали с помощью хроматографии с силикагелем (ДХМ+ от 1 до 10% 2М NH_3/MeOH) для получения указанного в названии соединения в виде желтого порошка (88 мг, выход: 62%). ЖХМС: ВУ 0,99 мин; Mn^+ 535,2;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,11 (с, 1H), 8,67 (д, J = 0,50 Гц, 1H), 8,46 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 - 7,88 (м, 2H), 7,62 (уш. с, 1H), 7,37 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,45 (уш. с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,37 - 4,58 (м, 4H), 3,82 (т, J = 5,65 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

Пример 234. (S)-3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид и (R)-3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиазин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид



I-244

I-245

3-(трет-Бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (6,7 г, 9,2 ммоль) отделяли с помощью хиральной колонки. Применяли следующий способ SFC: AS-H (2×25 см) 30% ACN:этанол/CO₂, 100 бар; 60 мл/мин, 220 нм; инъек. об.: 2 мл, 20 мг/мл ДХМ:СН₃ОН (1% DEA). Получали два изомера: 2,7 г (S)-3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]-пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,04 мин; МН⁺ 503,2;

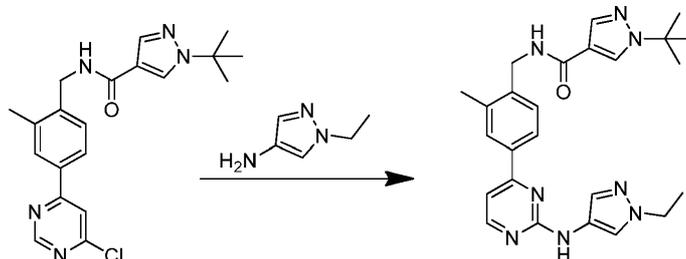
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,85 (уш. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,63 - 7,75 (м, 2H), 7,54 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,15 - 6,37 (м, 1H), 4,36 - 4,77 (м, 6H), 3,95 (уш. с, 2H), 3,53 - 3,63 (м, 1H), 3,43 - 3,52 (м, 1H), 3,06 - 3,19 (м, 4H), 2,41 - 2,53 (м, 3H), 2,06 - 2,20 (м, 1H), 1,88 - 2,00 (м, 1H), 1,63 - 1,80 (м, 2H), 0,77 - 1,08 (м, 9H); и

2,3 г (R)-3-(трет-бутил)-N-(2-метил-4-(6-((5-метил-4,5,6,7-тетрагидро-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пирролидин-1-карбоксамид (химическая чистота >99%, э.и. >99%). ЖХМС: ВУ 1,03 мин; МН⁺ 503,2;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,85 (уш. с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,62 - 7,77 (м, 2H), 7,54 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 7,25 (уш. с, 1H), 6,98 (уш. с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,44 (д, J = 5,77 Гц, 5H), 3,83 - 4,05 (м, 2H), 3,53 - 3,64 (м, 1H), 3,43 - 3,53 (м, 1H), 3,16 (с, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,23 - 2,40 (м, 1H), 2,06 - 2,19 (м, 1H), 1,88 - 2,01 (м, 1H), 1,63 - 1,80 (м, 2H), 0,76 - 1,09 (м, 9H).

Хиральный центр подтверждали с помощью VCD исследования.

Пример 235. 1-(трет-Бутил)-N-(4-(2-((1-этил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2-метил-бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

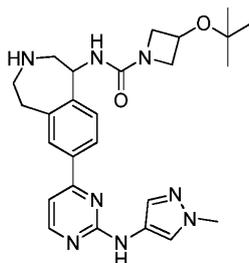


I-247

Смесь 4-(6-хлор-пиримидин-4-ил)-2-метил-бензиламида 1-трет-бутил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (215 мг, 0,560 ммоль) и 1-этил-1H-пиразол-4-иламина (80,9 мг, 0,73 ммоль) в PhCH₃ (6,7 мл, 63 ммоль) дегазировали в течение 5 мин, затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (45,98 мг, 0,112 ммоль) и трис(добензилиденафетон)дипалладий(0) (51,3 мг, 0,056 ммоль) и трет-бутоксид натрия (161,5 мг, 1,68 ммоль), дегазировали в течение еще 5 мин, а реакционную смесь нагревали в микроволновом излучении при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали in vacuo для получения неочищенного продукта, которое очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% TFA в качестве подвижной фазы) для получения желаемого продукта в виде желтого порошка.

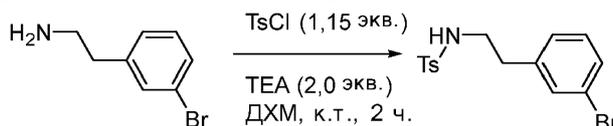
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: ч./млн 8,21 - 8,34 (м, 2H), 7,97 (м, J = 6,80 Гц, 4H), 7,69 (с, 1H), 7,42 (т, J=7,80 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,19 (дд, J=8,03, 7,28 Гц, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,60 (с, 9H), 1,48 (т, J=7,28 Гц, 3H).

Пример 236. 3-(трет-бутокси)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



I-248

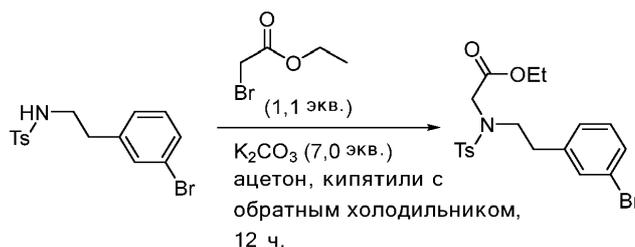
1. Синтез N-(3-бромфенэтил)-4-метилбензолсульфонамида



К смеси 2-(3-бромфенил)этанамин (2 г, 10 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл), добавляли TEA (2,02 г, 20 ммоль) и TsCl (2,18 г, 11,5 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, разбавляли с помощью NaOH (1N, 100 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (100 мл). Органический слой промывали водой (100 мл), раствором соли (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* для получения N-(3-бромфенэтил)-4-метилбензолсульфонамида (3,5 г, выход: 100%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 354,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,17 (т, J = 1,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,03-7,02 (м, 1H), 4,52 (т, J = 6,0 Гц, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H), 2,73 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).

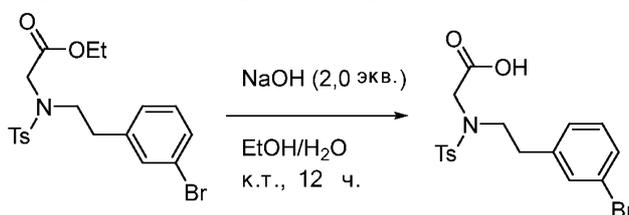
2. Синтез этил-2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)ацетата



К смеси N-(3-бромфенэтил)-4-метилбензолсульфонамида (7,2 г, 20 ммоль) в $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ (80 мл) добавляли K_2CO_3 (19,3 г, 140 ммоль) и этил-2-бромацетат (3,67 г, 22 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч, охлаждали до к.т. и отфильтровывали соль. Получаемый фильтрат концентрировали *in vacuo* для получения этил-2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)ацетата (8,78 г, выход: 100%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 440,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,14 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10-7,08 (м, 2H), 4,08 (к, J = 7,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,44 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,85 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,19 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

3. Синтез 2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)уксусной кислоты



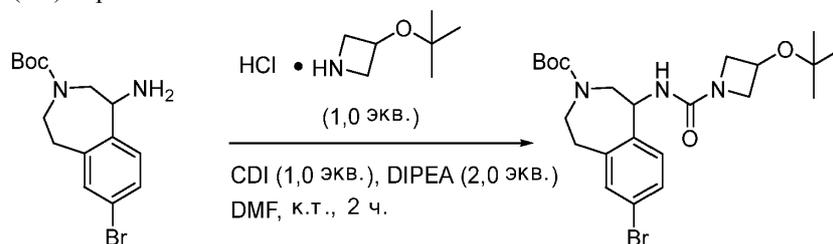
К раствору этил-2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)ацетата (8,78 мг, 20 ммоль) в EtOH (40 мл) и H_2O (40 мл) добавляли NaOH (1,6 г, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. Затем объем растворитель уменьшали, а остаток доводили до pH 3 с помощью HCl (1N). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл \times 3). Органические слои высушивали над (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo* для получения 2-(N-(3-бромфенэтил)-4-метилфенилсульфонамидо)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (8,2 г, выход: 100%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 412,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J = 8,4 Гц, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,14 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,45 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H).

77%) в виде желтого масла. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 341,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,83-3,66 (м, 2H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,37-3,14 (м, 2H), 2,78-2,73 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

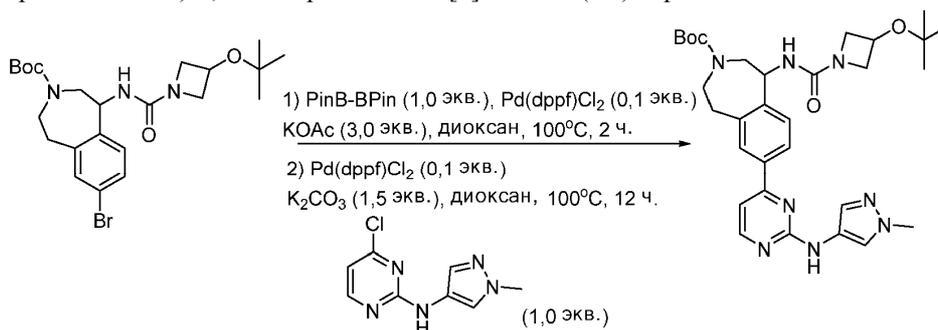
8. Синтез трет-бутил-7-бром-1-(3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-3(2H)-карбоксилата



К смеси трет-бутил-1-амино-7-бром-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (300 мг, 0,88 ммоль) в DMF (4 мл), добавляли CDI (142 мг, 0,88 ммоль) и DIPEA (227 мг, 1,76 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч перед тем, как добавляли 3-(трет-бутокс)азетидин HCl (145 мг, 0,88 ммоль) и перемешивали раствор при к.т. в течение еще 4 ч. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (подвижная фаза MeCN/вода с 0,05% NH₄HCO₃) для получения трет-бутил-7-бром-1-(3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (300 мг, выход: 69%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 496,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,37-7,34 (м, 2H), 7,19 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 5,04 (т, J = 6,4 Гц, 1H), 4,60-4,51 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 2H), 3,78-3,75 (м, 2H), 3,67-3,55 (м, 4H), 3,17-2,91 (м, 2H), 1,42-1,36 (м, 9H), 1,19 (с, 9H).

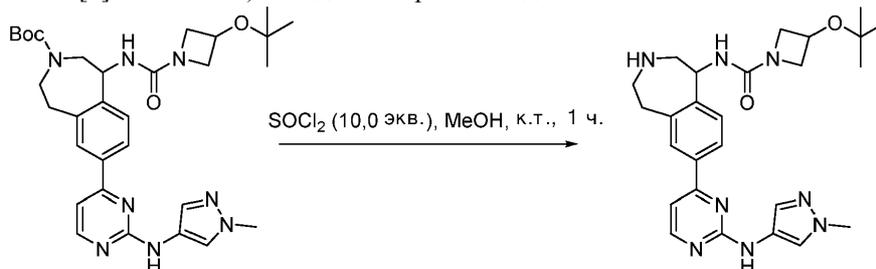
9. Синтез трет-бутил-1-(3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[b]азепин-3(2H)-карбоксилата



Синтез трет-бутил-1-(3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата являлся таким же, как и в случае примера 157. Смесь концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (CH₂Cl₂:MeOH = 40:1) для получения трет-бутил-1-(3-(трет-бутокс)азетидин-1-карбоксамидо)-7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-1H-бензо[d]азепин-3(2H)-карбоксилата (200 мг, выход: 56%) в виде желтого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 591,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,99-7,97 (м, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,16 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,61-4,54 (м, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81-3,62 (м, 6H), 3,28-3,03 (м, 2H), 1,43-1,34 (м, 9H), 1,20 (с, 9H).

20. Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)азетидин-1-карбоксамидо

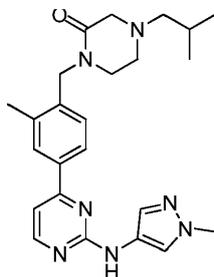


Синтез 3-(трет-бутокс)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)азетидин-1-карбоксамидо являлся таким же, как и в случае примера 180. Остаток очищали с помощью хроматографии с силикагелем (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1) для получения 3-(трет-бутокс)-N-(7-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)-2,3,4,5-тетрагидро-1H-

бензо[d]азепин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид (53 мг, выход: 49%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 491,2.

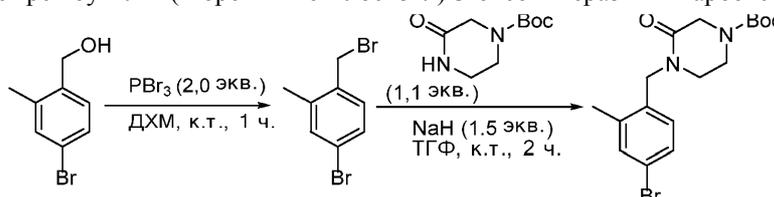
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,96-7,94 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,40 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,06 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,62-4,56 (м, 1H), 4,21-4,19 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,84-3,79 (м, 2H), 3,13-2,84 (м, 6H), 1,12 (с, 9H).

Пример 237. 4-Изобутил-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-2-он



I-249

1. Получение трет-бутил-4-(4-бром-2-метилбензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата

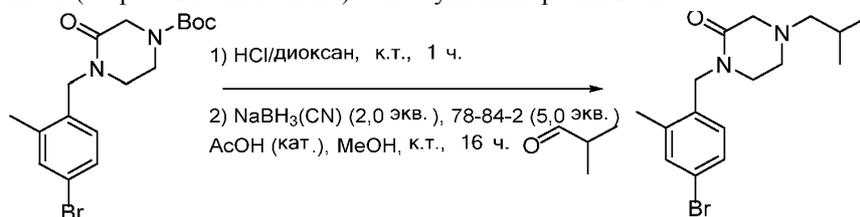


К раствору (4-бром-2-метилфенил)метанола (1,3 г, 6,7 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли PBr₃ (0,95 мл, 10 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, гасили с помощью ледяной воды (50 мл) и доводили величину pH до 7,0 с помощью 50% водного раствора NaOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2), а объединенные органические слои промывали водой (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензола (1,56 г, выход: 89%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующем этапе без дополнительной очистки.

К раствору трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,2 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли NaH (320 мг, 8,1 ммоль) с охлаждением на ледяной бане. После перемешивания при 0°C в течение 1 ч по каплям за период времени 10 мин добавляли раствор 4-бром-1-(бромметил)-2-метилбензола (1,42 г, 5,4 ммоль) в ТГФ (5 мл), удаляли с ледяной бани, а смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2), а объединенные органические фазы промывали раствором соли (50 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали *in vacuo* для получения остатка, который очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc = 5:1) для получения трет-бутил-4-(4-бром-2-метилбензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (1,6 г, выход: 77%) в виде белого твердого вещества. ЭРИ-МС (M+H)⁺: 327,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,34 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,60 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,24 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

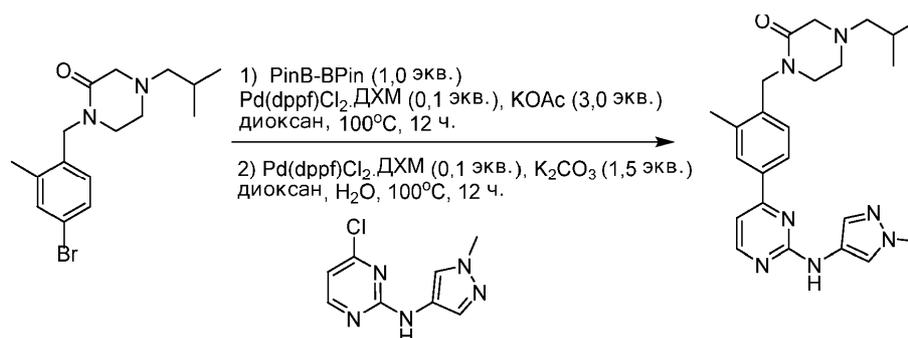
2. Получение 1-(4-бром-2-метилбензил)-4-изобутилпиперазин-2-она



Синтез 1-(4-бром-2-метилбензил)-4-изобутилпиперазин-2-она являлся таким же, как и в случае примера 199. Органическую фазу концентрировали, а неочищенный продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O с 0,05% NH₄OH в качестве подвижной фазы) для получения 1-(4-бром-2-метилбензил)-4-изобутилпиперазин-2-она в виде желтого масла (120 мг, выход: 79%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 339,1.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,14 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,14 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 1,80-1,73 (м, 1H), 0,90 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

3. Получение 4-изобутил-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-2-она



Синтез 4-изобутил-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-2-она являлся таким же, как и в случае примера 157. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки с силикагелем (петролейный эфир/EtOAc=1:1:4) для получения 4-изобутил-1-(2-метил-4-(2-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)амино)пиримидин-4-ил)бензил)пиперазин-2-она в виде желтого твердого вещества (180 мг, выход: 69%). ЭРИ-МС (M+H)⁺: 434,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,43 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,24 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (уш, 1H), 7,07 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,22 (с, 2H), 3,20 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,16 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 1,81-1,74 (м, 1H), 0,91 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

Пример 238. Следующие соединения от I-250 до I-360 могут быть синтезированы в соответствии с процедурами, описанными в примерах I-237.

Химическое название	Соединение №	H-ЯМР	MH+
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-	I-250	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ч./млн. 8,68 (с, 1 H) 8,19 (с, 1 H) 7,97 (с, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 7,63 (уш. с., 1 H) 7,48 (с, 1 H) 7,03 (с, 1 H) 4,59 (с, 2 H)	475,1
фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид		4,26 (с, 1 H) 3,91 - 3,98 (м, 1 H) 2,48 (с, 1 H) 1,62 (с, 4 H).	
3- <i>трет</i> -бутокси-N-[[2-метил-4-[6-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-251	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ч./млн. 8,85 (уш. с., 1 H) 8,72 (уш. с., 1 H) 7,98 (уш. с., 2 H) 7,91 (уш. с., 1 H) 7,76 - 7,88 (м, 3 H) 7,81 (уш. с., 1 H) 7,42 (уш. с., 1 H) 4,51 (уш. с., 1 H) 4,41 (уш. с., 2 H) 4,16 (д, J=7,03 Гц, 2 H) 3,87 (уш. с., 2 H) 2,99 (д, J=2,01 Гц, 3 H) 2,91 (дд, J=15,44, 1,88 Гц, 4H) 2,42 (уш. с., 3 H) 1,20 (д, J=2,26 Гц, 9 H).	
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиразол-3-карбоксамид	I-252	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ч./млн. 8,34 (д, J = 6,02 Гц, 1H), 8,00 - 8,12 (м, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,41 (уш. с., 1H), 6,76 (д, J = 2,51 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).	445,2
(3R)-3- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-253	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ч./млн. 8,40 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (уш. с., 2H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 4,59 (уш. с., 1H), 4,32 - 4,52 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,59 (т, J = 8,91 Гц, 1H), 3,44 - 3,53 (м, 1H), 3,04 - 3,19 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,59 - 2,26 (м, 2H), 0,98 (с, 9H).	448,2
(3S)-3- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[2-(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-	I-254	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- <i>d</i> ₄) δ ч./млн. 8,40 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (уш. с., 2H), 7,66 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,21 (д, J =	448,2

ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид		5,27 Гц, 1Н), 4,59 (уш. с., 1Н), 4,33 - 4,52 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,59 (т, J = 8,91 Гц, 1Н), 3,43 - 3,53 (м, 1Н), 3,03 - 3,19 (м, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 1,63 - 2,25 (м, 2Н), 0,98 (с, 9Н).	
(3S)-3-изопропил-N-[[2-метил-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-255	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,40 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 7,99 (с, 1Н), 7,94 (уш. с., 2Н), 7,66 (с, 1Н), 7,42 (д, J = 8,53 Гц, 1Н), 7,21 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 6,52 - 6,72 (м, 1Н), 4,31 - 4,52 (м, 2Н), 3,91 (с, 3Н), 3,45 - 3,73 (м, 2Н), 3,38 (уш. с., 1Н), 2,99 (т, J = 9,79 Гц, 1Н), 2,45 (с, 3Н), 1,38 - 2,23 (м, 4Н), 1,01 (д, J = 8,03 Гц, 6Н).	434,2
3- <i>трет</i> -бутокси-N-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-256	1Н ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,81 (с, 1Н), 7,63 - 7,88 (м, 3Н), 7,51 (д, J = 7,93 Гц, 1Н), 6,61 (уш. с., 1Н), 4,60 (с, 3Н), 4,47 (т, J = 5,85 Гц, 2Н), 4,40 (с, 2Н), 4,11 - 4,24 (м, 2Н), 3,88 (уш. с., 2Н), 3,79 (дд, J = 4,91, 9,06 Гц, 2Н), 3,12 (с, 3Н), 2,46 (с, 3Н), 1,21 (с, 9Н).	506,3
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]пиразол-4-карбоксамид	I-257	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,66 (д, J = 7,78 Гц, 1Н), 8,27 - 8,47 (м, 2Н), 8,08 (с, 1Н), 7,98 (д, J = 12,55 Гц, 3Н), 7,68 (с, 1Н), 7,31 - 7,46 (м, 2Н), 5,38 (д, J = 10,54 Гц, 1Н), 3,93 (с, 3Н), 2,91 - 3,23 (м, 2Н), 1,76 - 2,21 (м, 5Н), 1,65 (с, 9Н), 1,26 - 1,55 (м, 1Н)	485,1
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид	I-258	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,49 (с, 1Н), 8,41 - 8,54 (м, 2Н), 8,32 (с, 1Н), 7,86 - 8,09 (м, 4Н), 7,56 (с, 1Н), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 4,39 - 4,54 (м, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 1,53 (с, 9Н), 1,42 (д, J = 6,53 Гц, 6Н).	473,2
3-изопропокси-N-[[4-[2-[(1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-259	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,48 (с, 1Н), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 7,83 - 8,06 (м, 3Н), 7,56 (с, 1Н), 7,35 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 6,85 (т, J = 5,52 Гц, 1Н), 4,47 (квин, J = 6,65 Гц, 1Н), 4,28 - 4,37 (м, 1Н), 4,23 (д, J = 5,52 Гц, 2Н), 3,96 - 4,12 (м, 2Н), 3,50 - 3,68 (м, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 1,43 (д, J = 6,78 Гц, 6Н), 1,08 (д, J = 6,02 Гц, 6Н).	464,2
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[(1-циклопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид	I-260	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,50 (с, 1Н), 8,41 - 8,52 (м, 2Н), 8,33 (с, 1Н), 7,86 - 8,06 (м, 4Н), 7,53 (уш. с., 1Н), 7,39 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,26 (д, J = 5,02 Гц, 1Н), 4,47 (д, J = 5,52 Гц, 2Н), 3,65 - 3,76 (м, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 1,53 (с, 9Н), 0,88 - 1,08 (м, 4Н).	471
N-[[4-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]-3-(1,1,1,3,3,3-гексафторпропокси)азетидин-1-карбоксамид	I-262	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,48 (с, 1Н), 8,45 (д, J = 5,02 Гц, 1Н), 7,85 - 8,02 (м, 3Н), 7,56 (уш. с., 1Н), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 1Н), 7,25 (д, J = 5,27 Гц, 1Н), 6,84 (т, J = 5,65 Гц, 1Н), 4,27 - 4,37 (м, 1Н), 4,23 (д, J = 5,52 Гц, 2Н), 4,00 - 4,17 (м, 4Н), 3,62 (дд, J = 4,64, 8,91 Гц, 2Н), 3,55	456,2

		(с, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,38 (т, J = 7,15 Гц, 3H).	
N-[[2-метил-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-3-пропил-азетидин-1-карбоксамид	I-263	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,50 (с, 1H), 8,45 (д, J = 5,27 Гц, 1H), 7,92 (д, J = 2,26 Гц, 3H), 7,55 (уш. с., 1H), 7,35 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 5,02 Гц, 1H), 6,74 (т, J = 5,52 Гц, 1H), 4,22 (д, J = 5,27 Гц, 2H), 3,91 (т, J = 7,91 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,45 (дд, J = 5,77, 7,78 Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,52 (к, J = 7,53 Гц, 2H), 1,24 (скет, J = 7,43 Гц, 2H), 0,88 (т, J = 7,28 Гц, 3H).	420,1
5- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-1,2,4-оксадиазоле-3-карбоксамид	I-264	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,37 (уш. с., 1H), 8,33 (д, J = 5,77 Гц, 1H), 7,91 - 8,10 (м, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,48 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 7,40 (д, J = 6,02 Гц, 1H), 4,63 - 4,71 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).	447,2
5- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид	I-265	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,16 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,78 (с, 1H), 7,62 - 7,83 (м, 2H), 7,52 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,43 - 6,67 (м, 2H), 4,52 - 4,74 (м, 4H), 4,44 (т, J = 5,77 Гц, 2H), 3,76 - 3,92 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,51 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).	501,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-(5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-2-иламино)пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-266	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,11 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,42 (уш. с., 1H), 8,24 (с, 1H), 7,76 - 7,86 (м, 2H), 7,73 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 7,47 - 7,63 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,65 (т, J = 6,40 Гц, 2H), 3,23 - 3,28 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).	514,2
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-(5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-3-иламино)пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-267	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,09 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,13 (уш. с., 1H), 7,75 - 7,85 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,53 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 3,57 (т, J = 6,40 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 6,40 Гц, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).	514,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[[7-(2-гидроксиэтил)-6,8-дигидро-5H-2,7-нафтиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-268	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,08 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,76 - 7,87 (м, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,52 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 4,50 - 4,70 (м, 3H), 3,94 - 4,04 (м, 2H), 3,42 - 3,51 (м, 2H), 2,66 (с, 6H), 2,51 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).	558,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[7-метил-6,8-дигидро-5H-2,7-нафтиридин-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-269	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,08 (уш. с., 1H), 8,86 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,77 - 7,86 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,51 (уш. с., 2H), 3,52 - 3,78 (м, 4H), 3,10 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).	528,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-иламино)пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-270	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,11 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 8,80 (д, J = 1,00 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,63 - 7,79 (м, 3H), 7,54 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,61 (уш. с., 1H), 4,61 - 4,67 (м, 2H),	503,4

ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид		4,56 (с, 2H), 4,42 (т, J = 5,90 Гц, 2H), 3,78 - 3,88 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).	
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[[5-(2-гидроксиэтил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-271	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,82 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,67 - 7,83 (м, 3H), 7,52 - 7,57 (м, 1H), 6,56 - 6,68 (м, 1H), 4,64 (с, 4H), 4,42 - 4,55 (м, 2H), 3,89 - 4,06 (м, 4H), 3,44 - 3,56 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,46 (с, 9H).	547,4
3-изопропокси-N-[[2-метил-4-[6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-иламино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-272	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 9,55 (уш. с., 2H), 8,73 (с, 1H), 7,70 - 7,83 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 6,87 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 4,43 (уш. с., 2H), 4,18 - 4,36 (м, 5H), 3,98 - 4,10 (м, 2H), 3,49 - 3,75 (м, 5H), 2,36 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,02 Гц, 6H).	477,2
3-изопропокси-N-[[2-метил-4-[6-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-иламино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-273	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,13 (уш. с., 1H), 8,99 (уш. с., 1H), 8,67 (с, 1H), 7,71 - 7,83 (м, 2H), 7,34 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 6,85 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 4,28 - 4,50 (м, 5H), 4,22 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,98 - 4,09 (м, 2H), 3,52 - 3,68 (м, 3H), 3,41 (уш. с., 2H), 2,36 (с, 3H), 2,02 (уш. с., 2H), 1,08 (д, J = 6,02 Гц, 6H).	491,2
N-[[4-[6-[[5-(2-гидроксиэтил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]diazепин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-	I-274	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,38 (уш. с., 1H), 8,72 (с, 1H), 7,67 - 7,85 (м, 2H), 7,36 (д, J = 8,28 Гц, 1H), 6,69 - 6,97 (м, 2H), 4,50 - 4,79 (м, 2H), 4,27 - 4,47 (м, 3H), 4,22 (д, J =	535,2
2-метил-фенил]метил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид		5,52 Гц, 2H), 3,99 - 4,09 (м, 2H), 3,75 (уш. с., 2H), 3,52 - 3,68 (м, 5H), 3,03 - 3,22 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,99 - 2,25 (м, 2H), 1,08 (д, J = 6,27 Гц, 6H).	
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[5-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-275	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,45 (уш. с., 1H), 8,74 (с, 1H), 7,50 - 7,86 (м, 3H), 7,39 (д, J = 7,78 Гц, 1H), 6,42 - 6,70 (м, 2H), 4,14 - 4,42 (м, 4H), 3,80 (уш. с., 2H), 3,29 - 3,54 (м, 2H), 3,16 (дт, J = 6,53, 10,29 Гц, 2H), 2,88 - 3,05 (м, 4H), 2,54 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,93 - 2,08 (м, 1H), 1,71 - 1,90 (м, 1H), 1,48 - 1,67 (м, 1H), 0,87 - 0,92 (м, 9H).	503,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-276	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,74 (уш. с., 1H), 9,13 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,53 - 7,84 (м, 3H), 7,43 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,31 (уш. с., 1H), 4,79 (с, 2H), 4,50 (д, J = 5,77 Гц, 2H), 4,07 (с, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).	504,2
N-[[4-[6-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид	I-277	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,80 (уш. с., 1H), 8,80 (с, 1H), 7,66 - 7,80 (м, 2H), 7,39 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 6,88 (т, J = 5,65 Гц, 1H), 6,31 (уш. с., 1H), 4,79 (с, 2H), 4,28 - 4,37 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,99 - 4,13 (м, 6H), 3,52 - 3,69 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,08 (д, J = 6,02 Гц, 6H).	478,2
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[5-метил-4-оксо-6,7-дигидропиразоло[1,5-	I-278	1H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,10 (т, J = 5,40 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,66 - 7,81 (м,	531,2

а)пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид		3Н), 7,54 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 7,02 - 7,17 (м, 1Н), 4,64 (с, 2Н), 4,41 (т, J = 6,27 Гц, 2Н), 3,88 (т, J = 6,27 Гц, 2Н), 3,15 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 1,46 (с, 9Н).	
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[(5,6-диметил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	1-279	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 9,11 (т, J = 5,65 Гц, 1Н), 8,81 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,66 - 7,82 (м, 2Н), 7,54 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 6,62 (уш. с., 1Н), 4,70 - 4,80 (м, 1Н), 4,52 - 4,69 (м, 4Н), 4,03 - 4,30 (м, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 1,56 (д, J = 6,53 Гц, 3Н), 1,46 (с, 9Н).	531,1
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[(5,6-диметил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пирозол-4-карбоксамид	1-280	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,80 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,63 - 7,82 (м, 3Н), 7,52 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 6,61 (уш. с., 1Н), 4,69 - 4,79 (м, 1Н), 4,51 - 4,64 (м, 4Н), 4,03 - 4,26 (м, 2Н), 3,04 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 1,61 (с, 9Н), 1,56 (д, J = 6,53 Гц, 3Н).	514,2
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6-оксо-4,7-дигидропиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-281	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,69 (с, 1Н), 7,53 - 7,75 (м, 3Н), 7,43 (д, J = 7,78 Гц, 1Н), 4,71 (с, 3Н), 4,60 (с, 2Н), 4,25 - 4,42 (м, 2Н), 3,44 - 3,52 (м, 1Н), 3,34 - 3,42 (м, 1Н), 3,04 - 3,06 (м, 3Н), 2,37 (с, 3Н), 1,94 - 2,10 (м, 1Н), 1,77 - 1,91 (м, 1Н), 1,53 - 1,71 (м, 1Н), 0,81 - 0,93 (м, 9Н).	517,2
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[(4,5-диметил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-	1-282	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,81 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н), 7,57 - 7,84 (м, 3Н), 7,52 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 6,67 (уш. с., 1Н), 4,75 (с, J = 6,53 Гц, 1Н), 4,61 (с, 2Н), 4,36 -	514,2
фенил]метил]пирозол-4-карбоксамид		4,58 (м, 2Н), 4,01 (тд, J = 4,08, 12,93 Гц, 1Н), 3,82 - 3,94 (м, 1Н), 3,09 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 1,79 (д, J = 6,78 Гц, 3Н), 1,61 (с, 9Н).	
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[(4,5-диметил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	1-283	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,79 - 8,90 (м, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,61 - 7,95 (м, 3Н), 7,50 - 7,59 (м, 1Н), 6,55 - 6,78 (м, 1Н), 4,71 - 4,83 (м, 1Н), 4,63 (с, 2Н), 4,38 - 4,58 (м, 2Н), 3,97 - 4,09 (м, 1Н), 3,80 - 3,97 (м, 1Н), 3,10 (с, 3Н), 2,51 (с, 3Н), 1,80 (д, J = 6,78 Гц, 3Н), 1,46 (с, 9Н).	531,2
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[(4,5-диметил-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-284	1Н ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ ч./млн. 8,84 (с, 1Н), 7,62 - 8,45 (м, 3Н), 7,53 (д, J = 7,78 Гц, 1Н), 6,70 (уш. с., 1Н), 4,79 (с, J = 6,53 Гц, 1Н), 4,43 (д, J = 5,77 Гц, 4Н), 3,98 - 4,10 (м, 1Н), 3,80 - 3,98 (м, 1Н), 3,42 - 3,65 (м, 2Н), 3,11 (с, 4Н), 2,34 - 2,53 (м, 3Н), 2,04 - 2,22 (м, 1Н), 1,94 (тд, J = 6,18, 11,98 Гц, 1Н), 1,60 - 1,86 (м, 5Н), 0,94 (уш. с., 9Н).	517,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[6-[[5-(2-гидроксиэтил)-4,6,7,8-тетрагидропиразоло[1,5-а][1,4]дiazепин-2-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	1-285	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 10,35 (уш. с., 1Н), 9,12 (т, J = 5,65 Гц, 1Н), 8,67 - 8,77 (м, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,70 - 7,87 (м, 2Н), 7,40 (д, J = 8,03 Гц, 1Н), 4,32 - 4,79 (м, 6Н), 3,49 - 3,84 (м, 3Н), 3,01 - 3,20 (м, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 2,08 (уш. с., 2Н), 1,39 (с, 9Н).	561,4
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6-оксо-4,7-	1-286	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ ч./млн. 11,14 (уш. с., 1Н), 9,19 (т, J =	531,1

дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид		¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 5,40 Гц (1H), 8,85 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,69 - 7,85 (м, 2H), 7,45 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,46 (уш. с., 1H), 4,75 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,51 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,39 (с, 9H).	
3- <i>tert</i> -бутоксид-N-[[4-[6-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино)пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-287	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч./млн. 10,70 (уш. с., 1H), 8,78 (с, 1H), 7,48 - 8,01 (м, 3H), 7,38 (д, J = 8,53 Гц, 1H), 6,86 (т, J = 5,77 Гц, 1H), 6,30 (уш. с., 1H), 4,79 (с, 2H), 4,43 - 4,53 (м, 1H), 4,23 (д, J = 5,52 Гц, 2H), 3,98 - 4,13 (м, 6H), 3,60 (дд, J = 4,89, 8,66 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,12 (с, 9H).	492,2
3- <i>tert</i> -бутил-N-[[4-[6-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино)пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-288	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d ₄) δ ч./млн. 8,78 (с, 1H), 7,62 - 8,27 (м, 3H), 7,53 (д, J = 8,03 Гц, 1H), 6,30 (уш. с., 1H), 4,84 (с, 2H), 4,34 - 4,53 (м, 2H), 4,15 (с, 4H), 3,42 - 3,64 (м, 2H), 3,11 (т, J = 10,16 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,04 - 2,22 (м, 1H), 1,94 (тд, J = 6,18, 11,98 Гц, 1H), 1,58 - 1,82 (м, 1H), 0,97 (с, 9H).	490,1
2- <i>tert</i> -бутил-5-[[2-метил-4-[2-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-4H-пирроло[3,4-d]тиазол-6-он	I-289	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ ч./млн.: 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,21 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 4,09-4,01 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 2,20-2,15 (м, 2H), 2,06-1,95 (м, 4H), 1,37 (с, 9H).	557,2
3-изопропоксид-N-[[4-[2-[[1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-290	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,48 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,14 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,76 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 4,63 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 4,54-4,52 (м, 1H), 4,37-4,34 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,88-3,37 (м, 2H), 3,62-3,59 (м, 1H), 1,15 (д, J = 6,0 Гц, 6H).	490,2
1- <i>tert</i> -бутил-N-[[2-хлор-4-[2-[[1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид	I-291	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,61 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 8,31-8,29 (м, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).	465,2
4-[4-[[4-[4-[[1- <i>tert</i> -бутилпиразол-4-карбонил)амино]метил]-3-метил-фенил]пиримидин-2-ил]амино]пиразол-1-ил]циклогексанкарбоновая кислота	I-292	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,36-8,34 (м, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00-7,99 (м, 1H), 7,95-7,93 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,54-7,50 (м, 1H), 7,26 (д, J = 6,0 Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,24-4,18 (м, 1H), 2,72-2,71 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,31-2,27 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 4H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,63 (с, 9H).	557,3
3- <i>tert</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-изопропилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-293	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,49 (с, 1H), 8,42 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,23-7,21 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,65-4,64 (м, 2H), 4,52-4,45 (м, 1H), 3,62-3,47 (м, 2H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,11-2,10 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H),	530,3

		1,74-1,69 (м, 1H), 1,50 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H), 0,95 (с, 9H).	
3-трет-бутоксн-N-[[4-[2-[[1-циклопропилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	1-294	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,53 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,64-4,60 (м, 3H), 4,22-4,18 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,66-3,60 (м, 1H), 1,21 (с, 9H), 1,10-1,05 (м, 4H).	530,2
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-295	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,44 (с, 1H), 8,44 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,20 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,65-4,63 (м, 2H), 4,26 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,74 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,93-1,91 (м, 1H), 1,73-1,68 (м, 1H), 0,95 (с, 9H).	546,2
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-циклопропилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-296	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,39 (с, 1H), 8,33 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,13 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,56-4,55 (м, 2H), 3,55-3,49 (м, 2H), 3,43-3,39 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,04-2,03 (м, 1H), 1,85-1,81 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H), 1,02-0,92 (м, 5H), 0,87 (с, 9H).	528,3
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-этилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-297	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,60 (д, $J =$	516,3
2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид		8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,18 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,63-4,47 (м, 2H), 4,08 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,27-3,22 (м, 1H), 3,04-3,02 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,38 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H), 0,88 (с, 9H).	
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-298	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,39 (с, 1H), 8,35 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 2H), 7,14 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,57-4,52 (м, 2H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,54-3,51 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,92-2,89 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,18-1,82 (м, 8H), 1,67-1,62 (м, 1H), 0,88 (с, 9H).	585,3
3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-изопропилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	1-299	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,42 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,59 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,18 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,46-4,30 (м, 2H), 4,18-4,02 (м, 2H), 3,79-3,67 (м, 2H), 3,65-3,49 (м, 1H), 1,42 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,07 (д, $J = 6,2$ Гц, 6H).	518,2
3-метоксн-N-[[2-метил-4-[2-[[1-метилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	1-300	^1H ЯМР (400 МГц, METANOL-d4) δ : 8,33 (д, $J = 6,02$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J = 17,88$ Гц, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,35 - 7,52 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,26 (с, 1H), 4,09 - 4,19 (м, 2H), 3,91 - 3,99 (м, 3H), 3,83 (д, $J = 3,89, 9,73$ Гц, 2H), 2,45 (с, 3H).	408
N-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-	1-301	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,43 (с, 1H), 8,40 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,25 (д, J	520,2

ил]амино]пиримидин-4-ил]- 2- (трифторметил)фенил]мети л]-3-изопрокси-азетидин- 1-карбоксамид		= 8,0 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65-7,63 (м, 2H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,25-4,13 (м, 4H), 3,91 (т, J = 5,4 Гц, 2H), 3,88- 3,81 (м, 2H), 3,70-3,60 (м, 1H), 1,16 (д, J = 6,4 Гц, 6H).	
3-трет-бутокси-N-[[2- метил-4-[2-[[1-(1-метил-4- пиперидил)пиразол-4- ил]амино]пиримидин-4- ил]фенил]метил]азетидин- 1-карбоксамид	I-302	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,93 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,61-4,56 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,21-4,13 (м, 3H), 3,80-3,77 (м, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,19-2,04 (м, 4H), 1,20 (с, 9H).	533,3
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1- (2-метоксэтил)пиразол-4- ил]амино]пиримидин-4-ил]- 2-метил- фенил]метил]пирролидин- 1-карбоксамид	I-303	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,38-4,28 (м, 2H), 4,19 (т, J = 4,8 Гц, 2H), 3,66 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,51-3,46 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,25 (с, 3H), 3,20-3,18 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,01- 2,00 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,64- 1,59 (м, 1H), 0,87 (с, 9H).	492,3
3-трет-бутокси-N-[[4-[2- [[1-(2-метоксэтил)пиразол- 4-ил]амино]пиримидин-4-ил]- 2-метил- фенил]метил]азетидин-1- карбоксамид	I-304	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,96-7,95 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,61- 4,56 (м, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,30 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 4,19-4,15 (м, 2H), 3,80-	494,3
		3,75 (м, 4H), 3,35 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).	
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1- этилпиразол-4- ил]амино]пиримидин-4-ил]- 2-метил- фенил]метил]пирролидин- 1-карбоксамид	I-305	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 4,06 (с, J = 7,2 Гц, 2H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,86-1,80 (м, 1H), 1,64-1,59 (м, 1H), 1,39 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H).	462,3
3-трет-бутокси-N-[[4-[2- [[1-изопропилпиразол-4- ил]амино]пиримидин-4-ил]- 2-метил- фенил]метил]азетидин-1- карбоксамид	I-306	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,42 (с, 1H), 8,37 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,21 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,17 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,44-4,37 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H).	532,3
3-(2-фторэтокси)-N-[[2- метил-4-[2-[[1- метилпиразол-4- ил]амино]пиримидин-4- ил]фенил]метил]азетидин- 1-карбоксамид	I-307	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28- 8,26 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,82-7,81 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,28 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,06 (м, 1H), 4,49 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 4,37 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 4,32- 4,26 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 4,08-4,05 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,76-3,74 (м, 2H), 3,62 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 3,54 (т, J = 4,0 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H).	440,2
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1- циклопропилпиразол-4- ил]амино]пиримидин-4-ил]-	I-308	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,89-7,85 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,37 (д, J = 8,0	474,3

2-метил-фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид		Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,45-4,35 (м, 2H), 3,63-3,54 (м, 2H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,08 (т, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,10-1,02 (м, 4H), 0,93 (с, 9H).	
1-трет-бутил-5-[[2-метил-4-[6-[(5-метил-6,7-дигидро-4H-пиразоло[1,5-а]пирозин-2-ил)амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-6,7-дигидропиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	I-309	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,56 (д, $J = 1,2$ Гц, 1H), 7,77-7,72 (м, 3H), 7,51 (с, 1H), 7,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,10 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,69 (с, 2H), 3,55 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,21 (т, $J = 6,8$ Гц, 2H), 2,99 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,60 (с, 9H).	526,3
1-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]-4-изобутил-пиперазин-2-он	I-310	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,59 (с, 1H), 8,48 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,36 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,23 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,68 (ушс, 4H), 3,16 (д, $J = 7,6$ Гц, 2H), 2,26-2,19 (м, 1H), 1,09 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H).	518,2
3-трет-бутил-N-[[4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-311	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,36-8,33 (м, 2H), 8,18 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,58 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,58-4,49 (м, 2H), 4,07-4,03 (м, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 1H),	557,3
		2,58 (с, 3H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,84-1,80 (м, 1H), 1,64-1,59 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).	
N-[[4-[2-[[1-[1,1-диметил-2-оксо-2-(2,2,2-трифторэтиламино)этил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид	I-312	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,28 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,17 (уш, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,28 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10-7,09 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,29 (с, 2H), 4,08-4,05 (м, 2H), 3,77 (к, $J = 9,2$ Гц, 2H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 1,74 (с, 6H), 1,06 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).	589,3
3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-313	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 8,37 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,23-8,21 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,17 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,38-4,34 (м, 1H), 4,15-4,02 (м, 3H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,87-3,75 (м, 3H), 3,62-3,56 (м, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,09 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H).	546,2
3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-314	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,48 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,14 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,75 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,62 (д, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,55 (т, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,38-4,32 (м, 1H), 4,19-4,07 (м, 5H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,87-3,85 (м, 2H), 3,63-3,57 (м, 1H), 2,53-2,36 (м, 2H), 1,15 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).	546,2

2- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2- <i>b</i>]]пирозол-3-иламино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-315	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,23-8,20 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,78 (д, <i>J</i> = 6,8 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,08-7,05 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,01-3,90 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,51-2,48 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).	488
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-[(3 <i>S</i>)-пирролидин-3-ил]пирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-316	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,36 (с, 1H), 8,32 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,15 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,58-7,56 (м, 2H), 7,11 (д, <i>J</i> = 4,8 Гц, 1H), 4,87-4,82 (м, 1H), 4,56-4,52 (м, 2H), 3,51-3,49 (м, 2H), 3,40-3,38 (м, 1H), 3,31-3,17 (м, 3H), 3,07-2,99 (м, 2H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H), 1,67-1,56 (м, 1H), 0,85 (с, 9H).	557,3
3-изопропил-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-317	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,46 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,80 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,09 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,69-4,64 (м, 3H), 4,30 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,78 (т, <i>J</i> = 5,2 Гц, 2H), 3,58-3,50 (м, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,94-2,89 (м, 1H), 2,92 (т, <i>J</i> = 9,6 Гц, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,90-1,82 (м, 1H), 2,15-1,45 (м, 2H), 0,93-0,90 (м, 6H).	523,3
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-[(3 <i>R</i>)-пирролидин-3-ил]пирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-	I-318	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (с, 1H), 8,35 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,19 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60-7,57 (м, 2H), 7,16 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,86-	557,3
2-(трифторметил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид		4,82 (м, 1H), 4,56-4,52 (м, 2H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 3H), 3,18-3,17 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 2H), 2,31-2,26 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,85-1,81 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H), 0,87 (с, 9H).	
3- <i>трет</i> -бутоксип-N-[[2-(2-метоксиэтил)-4-[2-[[1-метилпирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-319	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,40 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (д, <i>J</i> = 1,6 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,17-4,13 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,79-3,76 (м, 2H), 3,70 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,04 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 1,19 (с, 9H).	494,3
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-(2-метоксиэтил)-4-[2-[[1-метилпирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-320	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,40 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95 (д, <i>J</i> = 8,4 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,71 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 3,59-3,54 (м, 1H), 3,48-3,44 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,12-3,07 (м, 1H), 3,06 (т, <i>J</i> = 6,8 Гц, 2H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 1H), 0,96 (с, 9H).	492,3
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-(1,5-диметилпирозол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	I-321	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,27 (д, <i>J</i> = 5,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,41 (д, <i>J</i> = 8,0 Гц, 1H), 7,17 (д, <i>J</i> = 5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,45-	492,3

		3,41 (м, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,06-2,04 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,69-1,64 (м, 1H), 0,93 (с, 9H).	
3- <i>трет</i> -бутоксид-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2- <i>b</i>]]пирозол-3-иламино)пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	1-322	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,22 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,79-7,77 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 7,27 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,08-4,01 (м, 4H), 3,69-3,65 (м, 2H), 2,83 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,00 (с, 9H).	476,2
3- <i>трет</i> -бутоксид-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2- <i>b</i>]]пирозол-3-иламино)пиримидин-4-ил]-2-(2-метоксиэтил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	1-323	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,24 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,48-4,45 (м, 1H), 4,33 (с, 2H), 4,06-4,01 (м, 4H), 3,68-3,65 (м, 2H), 3,57 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,92 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,55-2,51 (м, 2H), 1,09 (с, 9H).	520
3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2- <i>b</i>]]пирозол-3-иламино)пиримидин-4-ил]-2-(2-гидроксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-324	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,23 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,23-4,33 (м, 2H), 4,03 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,45 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,35 (т, J = 9,2 Гц, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 2,92 (т, J = 10,4 Гц, 1H), 2,89 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,01-	504,2
		1,98 (м, 1H), 1,84-1,78 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H), 0,85 (с, 9H).	
(3S)-3- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2- <i>b</i>]]пирозол-3-иламино)пиримидин-4-ил]-2-(2-метоксиэтил)фенил]метил]пирролидин-1-карбоксамид	1-325	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,20 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,37-4,35 (м, 2H), 4,00 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,55 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,46-3,31 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 3H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,53-2,45 (м, 2H), 1,97-1,95 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H), 0,83 (с, 9H).	518,3
3-изопропоксид-N-[6-[2-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид	1-326	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,94-7,86 (м, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 3H), 3,82-3,75 (м, 2H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,19-2,14 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 4H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,16 (д, J = 6,4 Гц, 6H).	545,4
3- <i>трет</i> -бутил-N-[6-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пирозол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-327	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,33 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89-7,83 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,41 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,04-5,02 (м, 1H), 4,20 (т, J = 5,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J = 5,6 Гц, 2H), 3,56-3,44 (м, 2H), 3,29-3,24 (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,09-1,98	504,3

		(м, 3H), 1,92-1,65 (м, 4H), 0,93 (с, 9H).	
3- <i>трет</i> -бутил-N-[2-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-328	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,25 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,06 (д, J = 5,6 Hz, 1H), 6,49-6,43 (м, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 4,05 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,57-3,37 (м, 2H), 3,25-3,23 (м, 1H), 3,09-2,79 (м, 3H), 2,02-1,76 (м, 6H), 1,64-1,56 (м, 2H), 1,36 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27-1,17 (м, 1H), 0,86 (с, 9H).	502,3
N-[2-формил-8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-бензазепин-5-ил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид	1-329	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,42-8,40 (м, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 8,08-7,98 (м, 3H), 7,64-7,59 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,23 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 5,30-5,24 (м, 1H), 5,06-5,02 (м, 1H), 4,49-4,32 (м, 2H), 4,29-4,20 (м, 2H), 3,93-3,83 (м, 6H), 3,78-3,66 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,19-1,17 (м, 6H).	505,3
3- <i>трет</i> -бутил-N-[2-[2-[(1-тетрагидропиран-4-ил)пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-330	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,81-7,79 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,07 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,27-4,21 (м, 1H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,59-3,40 (м, 4H), 3,28-3,26 (м, 1H), 3,11-2,80 (м, 3H), 2,07-1,78 (м, 10H), 1,66-1,58 (м, 2H), 1,28-1,24 (м, 1H), 0,88 (с, 9H).	558,3
3-этокси-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	1-331	(м, 2H), 7,55 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,53 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 2H), 3,94-3,88 (м, 5H), 3,46 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,01-2,85 (м, 2H), 1,91-1,74 (м, 5H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,23 (т, J = 7,2 Гц, 3H).	462,2
3- <i>трет</i> -бутокси-N-[2-[6-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-2-иламино)пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	1-332	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,76 (д, J = 0,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J = 1,6 Гц, 1H), 7,71 (дд, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,33 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,08 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 4,84 (с, 2H), 4,53-4,42 (м, 2H), 4,20-4,05 (м, 6H), 3,94-3,80 (м, 2H), 3,04-2,81 (м, 2H), 2,03-1,72 (м, 5H), 1,61-1,49 (м, 1H), 1,19 (с, 9H).	532,3
3-изопропокси-N-[2-[2-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	1-333	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,08 (вш, 1H), 7,84-7,81 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,53 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 2H), 4,37-4,32 (м, 1H), 4,17-3,91 (м, 5H), 3,86-3,71 (м, 3H), 3,61-3,55 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 2H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,61-1,56 (м, 1H), 1,28-1,23 (м, 1H), 1,08 (д, J = 6,0 Гц, 6H).	532
3- <i>трет</i> -бутокси-N-[2-[2-[[1-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-	1-334	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,53 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,27 (д, J = 8,0 Гц, 1H),	546,3

6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид		7,09 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 2H), 4,53-4,47 (м, 1H), 4,16-3,90 (м, 5H), 3,85-3,69 (м, 3H), 2,95-2,84 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,22-2,16 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 3H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,62-1,52 (м, 1H), 1,30-1,26 (м, 1H), 1,10 (с, 9H).	
3-изопропокси-N-[8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1-бензоксепин-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-335	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,43 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,39 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,03 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,21-5,09 (м, 1H), 4,89 (д, J = 9,2 Гц, 1H), 4,46-4,26 (м, 2H), 4,15-4,04 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,87-3,70 (м, 3H), 3,64-3,51 (м, 1H), 2,32-2,13 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 2H), 1,14 (д, J = 5,6 Гц, 6H).	478
N-[2-[2-[[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид	I-336	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,35 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 1H), 4,23-4,10 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,99-3,83 (м, 3H), 3,68-3,55 (м, 1H), 3,03-2,80 (м, 2H), 1,88-1,69 (м, 5H), 1,64-1,43 (м, 1H), 1,21 (с, 6H), 1,17 (д, J = 5,2 Гц, 6H).	534,3
3- <i>трет</i> -бутоксид-N-[2-[2-[[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-	I-337	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,39 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,34 (д, J = 8,0 Гц,	548,3
6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид		1H), 7,05 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,09 (т, J = 8,4 Гц, 1H), 4,57 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 4,54-4,43 (м, 1H), 4,23-4,09 (м, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,95-3,81 (м, 2H), 3,02-2,81 (м, 2H), 1,94-1,68 (м, 5H), 1,61-1,43 (м, 1H), 1,20 (с, 6H), 1,19 (с, 9H).	
3-изопропокси-N-[2-[2-[[1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-338	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,27 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,83-7,78 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,95-4,89 (м, 2H), 4,37-4,31 (м, 1H), 4,16-4,02 (м, 5H), 3,90-3,71 (м, 3H), 4,61-3,55 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 1H), 1,89-1,76 (м, 4H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,31-1,18 (м, 1H), 1,07 (д, J = 6,0 Гц, 6H).	532,3
3-метокси-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-339	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,27 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,82 (д, J = 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,26 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,18-4,06 (м, 3H), 3,80-3,73 (м, 5H), 3,23 (с, 3H), 2,95-2,81 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 4H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,31-1,19 (м, 1H).	448
3-изопропил-N-[2-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-бензо[7]аннулен-5-	I-340	1H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,46-6,40 (м, 1H), 5,06-4,99 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,63-3,46 (м,	474,3

ил]пирролидин-1-карбоксамид		¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 2,98-2,82 (м, 3H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,91-1,76 (м, 5H), 1,65-1,43 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H), 0,91-0,89 (м, 6H)	
N-[2-[2-[(1-этилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропил-пирролидин-1-карбоксамид	1-341	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,09 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 5,02 (т, J = 8,8 Гц, 1H), 4,08 (к, J = 7,2 Гц, 2H), 3,63-3,46 (м, 2H), 3,26-3,24 (м, 1H), 2,98-2,82 (м, 3H), 2,04-1,99 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 5H), 1,63-1,43 (м, 3H), 1,38 (т, J = 7,2 Гц, 3H), 1,29-1,27 (м, 1H), 0,92-0,89 (м, 6H).	488,1
3-изопропил-N-[2-[2-[(1-тетрагидропиран-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-342	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,29 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,92-7,71 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,55-6,33 (м, 1H), 5,12-4,98 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 1H), 3,99-3,97 (м, 2H), 3,69-3,41 (м, 4H), 3,34-3,24 (м, 1H), 3,10-2,77 (м, 3H), 2,11-1,73 (м, 10H), 1,72-1,36 (м, 3H), 1,35-1,22 (м, 1H), 0,98-0,80 (м, 6H)	544,3
3- <i>трет</i> -бутоксн-N-[2-[2-[[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	1-343	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,40 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,38 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 5,05 (д, J = 10,4 Гц, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,88-3,70 (м,	559,4
		2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 2H), 3,07-2,92 (м, 2H), 2,34-2,14 (м, 4H), 2,01-1,86 (м, 4H), 1,72-1,64 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 1H), 1,23 (с, 9H).	
3-изопропил-N-[2-[2-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-344	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,6 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,83 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,46-6,40 (м, 1H), 5,04-5,02 (м, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 3H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,61-3,49 (м, 2H), 3,28-3,26 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 3H), 2,41-2,39 (м, 3H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,93-1,92 (м, 1H), 1,91-1,82 (м, 5H), 1,63-1,50 (м, 3H), 1,30-1,28 (м, 1H), 0,92-0,89 (м, 6H).	530
3-изопропил-N-[2-[2-[[1-(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]пирролидин-1-карбоксамид	1-345	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,28 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,86-7,74 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (д, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,51-6,37 (м, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 4,93-4,91 (м, 1H), 4,10-3,87 (м, 3H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,65-3,43 (м, 2H), 3,35-3,25 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 3H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,96-1,74 (м, 4H), 1,69-1,18 (м, 5H), 0,91 (д, J = 5,6 Гц, 6H).	530,3
N-[2-(2-гидроксиэтил)-8-[2-[(1-метилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-1,3,4,5-тетрагидро-2-	1-346	¹ H ЯМР (500 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,29 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 7,91-7,87 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,31 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 7,11 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,08 (д, J = 8,0 Гц,	521

бензасепин-5-ил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид		¹ H), 4,36-4,33 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 4,03-3,99 (м, 1H), 3,94-3,91 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,79-3,73 (м, 2H), 3,61-3,57 (м, 3H), 3,15-3,12 (м, 1H), 3,06-3,04 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 2H), 1,99-1,96 (м, 1H), 1,76-1,73 (м, 1H), 1,08 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H).	
3- <i>трет</i> -бутоксин-N-[2-[2-[(1,5-диметилпиразол-4-ил)амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-347	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,36 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,79-7,78 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,32 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,08 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 4,54-4,41 (м, 2H), 4,20-4,10 (м, 2H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,02-2,83 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,98-1,69 (м, 6H), 1,20 (с, 9H).	504,3
N-[2-[2-[[1-(3-фтор-1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-6,7,8,9-тетрагидро-5H-бензо[7]аннулен-5-ил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамид	I-348	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,39 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,38 (д, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,99-4,95 (м, 1H), 4,46-4,43 (м, 1H), 4,28-4,18 (м, 3H), 3,89-3,87 (м, 2H), 3,70-3,66 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 3H), 2,39 (с, 3H), 2,29-1,65 (м, 9H), 1,39-1,35 (м, 2H), 1,19 (д, $J = 7,6$ Гц, 6H).	577,5
4-изобутил-1-[[2-метил-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиперазин-2-онацид	I-349	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,31 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,29 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,51-4,28 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,63-3,43 (м, 4H).	488,3
		3,10-2,99 (м, 4H), 2,94 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,17-2,03 (м, 1H), 0,96 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).	
4-(2,2-диметилпропил)-1-[[4-[2-[[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]пиперазин-2-онацид	I-350	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,58 (с, 1H), 8,49 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,34 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,23 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,10 (с, 2H), 3,91 (т, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,64 (ушс, 4H), 3,13 (с, 2H), 1,14 (с, 9H).	532,3
3-изопропокси-N-[[4-[2-[[1-(2-метоксиэтил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]азетидин-1-карбоксамид	I-351	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,44-8,31 (м, 2H), 8,22 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,16 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,38-4,29 (м, 1H), 4,18 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,13-4,03 (м, 2H), 3,76-3,70 (м, 2H), 3,65 (т, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 1,07 (д, $J = 6,0$ Гц, 6H).	534,2
3-изопропокси-N-[7-[2-[[1-метилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензасепин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-352	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,29 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,86-7,85 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J = 6,4$ Гц, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 4,14-4,08 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,76-3,72 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,02-2,79 (м, 6H), 1,06 (д, $J = 6,4$ Гц, 6H).	477
N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]-3-	I-353	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,34 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,93 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,39 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J = 5,2$ Гц, 1H), 5,24-5,19 (м, 1H), 4,53-	511,2

изопропокси-азетидин-1-карбоксамид		4,48 (м, 2H), 4,38-4,30 (м, 5H), 4,11-4,07 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,59-3,53 (м, 1H), 2,94 (с, 3H), 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 6H).	
5- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид	I-354	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,34 (д, J = 4,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J = 2,0 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,95 (дд, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,44 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,90-4,78 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,29 (с, 9H).	521,3
5- <i>трет</i> -бутил-N-[[4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-(трифторметил)фенил]метил]изоксазол-3-карбоксамид	I-355	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,24 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,74 (с, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 3,74-3,72 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,30 (с, 9H).	555,3
1- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-хлор-4-[2-[[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]пиразол-4-карбоксамид	I-356	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,46 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,20 (уш, 1H), 8,06 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,54 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 5,01-4,90 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,88 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,61 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,63 (с, 9H).	520,3
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[1-(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]пиразол-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-357	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ: 8,77 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,39 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 6,08 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,92-4,88 (м, 1H), 4,67 (д, J = 6,4 Гц, 2H), 4,20-4,07 (м, 3H), 4,01-3,95 (м, 1H), 2,49-2,36 (м, 5H), 1,45 (с, 9H).	518,2
2- <i>трет</i> -бутил-N-[[2-метил-4-[6-[[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-3-ил]амино]пиримидин-4-ил]фенил]метил]тиазол-5-карбоксамид	I-358	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,48 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,49 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,05-3,97 (м, 1H), 2,89 (д, J = 11,6 Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,17-2,09 (м, 2H), 2,04-1,99 (м, 4H), 1,35 (с, 9H).	545,2
3- <i>трет</i> -бутокси-N-[6-[2-[[1-метилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]тетралин-1-ил]азетидин-1-карбоксамид	I-359	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ: 8,36 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,89 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,39 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,15 (д, J = 5,2 Гц, 1H), 4,97-4,96 (м, 1H), 4,60-4,52 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 2H), 2,87-2,85 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 2H), 1,90-1,72 (м, 2H), 1,19 (с, 9H).	476,2
N-[[4-[2-[[1-этилпиразол-4-ил]амино]пиримидин-4-ил]-2-метил-фенил]метил]-3-изопропокси-азетидин-1-карбоксамидацид	I-360	¹ H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d4) δ: 8,15 - 8,40 (м, 1 H) 7,92 - 8,11 (м, 3 H) 7,63 - 7,80 (м, 1 H) 7,53 (д, J=6,53 Гц, 1 H) 7,45 (д, J=8,53 Гц, 1 H) 4,35 - 4,48 (м, 3 H) 4,12 - 4,29 (м, 4 H) 3,81 (дд, J=9,04, 4,52 Гц, 2 H) 3,57 - 3,72 (м, 1 H) 2,43 (с, 3 H) 2,03 (с, 2 H) 1,51 (т, J=7,28 Гц, 3 H) 1,16 (д, J=6,02 Гц, 6 H)	450,3

Пример 239. Протокол стимуляции В-клеток человека.

В-клетки человека очищали из 150 мл крови. Вкратце, кровь разбавляли 1/2 с помощью PBS и цен-

трифугировали посредством градиента плотности в среде Ficoll. В-клетки выделяли из мононуклеарных клеток с помощью негативной селекции с применением набора П для выделения клеток В от Miltenyi (Auburn, Калифорния). 50000 В-клеток на лунку затем стимулировали с помощью 10 мкг/мл козьих F(ab')₂ античеловеческих IgM-антител (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, Пенсильвания) в 96-луночном планшете. Соединения разбавляли с помощью ДМСО и добавляли к клеткам. Конечная концентрация ДМСО составляла 0,5%. Пролиферацию измеряли спустя 3 дня применения Promega CellTiter-Glo (Madison, Висконсин).

Пример 240. In vitro анализ киназы ВТК: анализ ВТК-POLYGAT-LS.

Цель in vitro анализа ВТК заключается в определении эффективности соединения по отношению к ВТК посредством измерения IC₅₀. Ингибирование соединения измеряли после мониторинга объема фосфорилирования меченного флуоресцеином пептида polyGAT (Invitrogen PV3611) в присутствии активного фермента ВТК (Upstate 14-552), АТФ и ингибитора. Реакцию ВТК киназы осуществляли в черном 96-луночном планшете (costar 3694). Для типичного анализа в каждую лунку добавляли 24 мкл аликвоту мастер-микса АТФ/пептид (конечная концентрация; АТФ 10 мкМ, polyGAT 100 нМ) в киназном буфере (10 мМ Tris-HCl pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 200 мкМ Na₃PO₄, 5 мМ DTT, 0,01% Triton X-100 и 0,2 мг/мл казеина). Далее, осуществляли 1 мкл 4-кратное 40X титрование соединения в 100% растворе ДМСО, с последующим добавлением 15 мкл смеси энзима ВТК в 1X киназном буфере (с конечной концентрацией 0,25 нМ). Анализ инкубировали в течение 30 мин перед тем, как его останавливали с помощью 28 мкл 50 мМ раствора ЭДТА. Аликвоты (5 мкл) реакционной смеси с киназой переносили в минимальный объем белого 384-луночного планшета (Corning 3674) и добавляли 5 мкл 2X буфер для детектирования (Invitrogen PV3574, с 4 нМ антитела Tb-PY20, Invitrogen PV3552). Планшет накрывали и инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. Флуоресценцию с временным разрешением (TRF) измеряли на Molecular Devices M5 (возбуждение 332 нм; эмиссия 488 нм; эмиссия флуоресцеина 518 нм). Величины IC₅₀ рассчитывали с применением четырех параметров сглаживания с 100% активностью энзима, определенной с помощью контроля ДМСО и 0% активностью контроля ЭДТА.

В табл.1 показана активность выбранных соединений по изобретению в in vitro анализе Вtk киназы, причем каждый номер соединения соответствует нумерации соединения, приведенного в примерах 1-238 в данном документе, supra. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", обеспечивают IC₅₀ <10 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", обеспечивают IC₅₀ 10-99 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", обеспечивают IC₅₀ 100-999 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", обеспечивают IC₅₀ 1000-10000 нМ; а соединения, имеющие активность, обозначенную как "Е", обеспечивают IC₅₀ >10000 нМ. В некоторых случаях, если исследуемое соединение имеет активность "Е", другие структурно подобные соединения вне измеримых пределов анализа в табл.1 не включены.

Таблица 1

Данные ингибирования типовых соединений

Исследуемое соединение	IC ₅₀ (10 мкМ АТФ)	Исследуемое соединение	IC ₅₀ (10 мкМ АТФ)
I-1	A	I-181	A
I-2	A	I-182	A
I-3	A	I-183	A
I-4	A	I-184	A
I-5	A	I-185	A
I-6	A	I-186	A
I-7	A	I-187	A
I-8	A	I-188	A
I-9	A	I-189	A

I-10	A	I-190	A
I-11	B	I-191	A
I-12	A	I-192	A
I-13	A	I-193	A
I-14	B	I-194	A
I-15	A	I-195	A
I-16	E	I-196	A
I-17	C	I-197	A
I-18	C	I-198	A
I-19	A	I-199	A
I-20	A	I-200	A
I-21	A	I-201	A
I-22	B	I-202	A
I-23	C	I-203	A
I-24	B	I-204	A
I-25	D	I-205	A
I-26	D	I-206	A
I-27	E	I-207	A
I-28	E	I-208	A
I-29	D	I-209	A
I-30	D	I-210	A
I-31	C	I-211	A
I-32	C	I-212	A
I-33	C	I-213	A
I-34	B	I-214	A
I-35	D	I-215	A
I-36	A	I-216	A
I-37	A	I-217	A
I-38	A	I-218	A
I-39	A	I-219	A
I-40	A	I-220	A
I-41	A	I-221	A
I-42	A	I-222	A
I-43	A	I-223	A
I-44	A	I-224	A
I-45	A	I-225	A
I-46	A	I-226	A
I-47	A	I-227	A
I-48	A	I-229	A
I-49	A	I-231	A
I-50	A	I-232	A
I-51	A	I-233	A
I-52	A	I-234	A
I-53	C	I-235	A
I-54	A	I-236	A
I-55	A	I-237	A
I-56	A	I-238	A
I-57	A	I-239	A
I-58	B	I-240	A
I-59	B	I-241	A
I-60	B	I-242	A
I-61	B	I-243	A
I-62	A	I-244	A
I-63	A	I-245	A
I-64	A	I-246	A
I-65	A	I-247	A
I-66	A	I-248	A
I-67	A	I-249	A

I-68	B	I-250	A
I-69	A	I-251	A
I-70	A	I-252	A
I-71	B	I-253	A
I-72	D	I-254	A
I-73	D	I-255	A
I-74	D	I-256	A
I-75	D	I-257	
I-76	E	I-258	A
I-77	D	I-259	A
I-78	E	I-260	A
I-79	D	I-261	A
I-80	D	I-262	
I-81	D	I-263	A
I-82	C	I-264	A
I-83	C	I-265	A
I-84	D	I-266	A
I-85	B	I-267	A
I-86	B	I-268	A
I-87	C	I-269	A
I-88	C	I-270	A
I-89	A	I-271	A
I-90	B	I-272	A
I-91	A	I-273	A
I-92	B	I-274	A
I-93	B	I-275	A
I-94	C	I-276	A
I-95	A	I-277	A
I-96	B	I-278	A
I-97	A	I-279	A
I-98	B	I-280	A
I-99	A	I-281	A
I-100	B	I-282	A
I-101	B	I-283	A
I-102	B	I-284	A
I-103	B	I-285	A
I-104	C	I-286	A
I-105	B	I-287	A
I-106	A	I-288	A
I-107	D	I-289	A
I-108	A	I-290	A
I-109	B	I-291	A
I-110	B	I-292	A
I-111	A	I-293	A
I-112	A	I-294	A
I-113	C	I-295	A
I-114	C	I-296	A
I-115	A	I-297	A
I-116	A	I-298	A
I-117	B	I-299	A
I-118	A	I-300	B
I-119	C	I-301	A
I-120	A	I-302	A
I-121	A	I-303	A
I-122	A	I-304	A
I-123	A	I-305	A
I-124	A	I-306	A
I-125	A	I-307	A

I-126	A	I-308	A
I-127	A	I-309	A
I-128	A	I-310	A
I-129	A	I-311	A
I-130	A	I-312	A
I-131	A	I-313	A
I-132	A	I-314	A
I-133	A	I-315	A
I-134	A	I-316	A
I-135	A	I-317	A
I-136	B	I-318	A
I-137	A	I-319	A
I-138	D	I-320	A
I-139	B	I-321	A
I-140	B	I-322	A
I-141	C	I-323	A
I-142	A	I-324	A
I-143	A	I-325	A
I-144	B	I-326	A
I-145	C	I-327	A
I-146	C	I-328	A
I-147	A	I-329	A
I-148	A	I-330	A
I-149	A	I-331	A
I-150	A	I-332	A
I-151	A	I-333	A
I-152	A	I-334	A
I-153	A	I-335	A
I-154	A	I-336	A
I-155	B	I-337	A
I-156	C	I-338	A
I-157	B	I-339	B
I-158	C	I-340	A
I-159	A	I-341	A
I-160	A	I-342	A
I-161	A	I-343	A
I-163	A	I-344	A
I-164	A	I-345	A
I-166	A	I-346	A
I-167	A	I-347	A
I-168	A	I-348	A
I-169	A	I-349	A
I-171	A	I-350	A
I-172	A	I-351	A
I-173	A	I-352	B
I-174	A	I-353	A
I-175	A	I-354	A
I-176	A	I-355	A
I-178	A	I-356	A
I-179	A	I-357	A
I-180	A	I-358	A
		I-359	A
		I-360	A

Пример 241. In Vitro ингибирование активности ВТК в цельной крови мыши.

Антикроличыи планшеты MSD (Meso Scale Discovery, Rockville, Мэриленд) покрывали 35 мкл/лунку с помощью кроличьего анти-ВТК C82B8 (Cell Signaling Technology, Danvers, Массачусетс), разбавляли 1:50 в PBS. Планшеты инкубировали в течение 2 ч \pm 1 ч при комнатной темп., встряхивали (уровень 3-5) или в течение ночи при 4°C. Планшеты блокировали с помощью MSD Blocker A (Meso Scale Discovery, Rockville, Мэриленд) с применением 3% MSD Blocker A в TBST. Покрыватье планшеты сначала промывали 3 раза с помощью 250 мкл/лунку TBST, после чего добавляли 200 мкл/лунку 3%

Blocker A/TBST. Планшеты блокировали в течение >2 ч при К.Т., встряхивали или в течение ночи при 4°C.

Цельную кровь собирали у мышей DBA/1 в 16×100 пробирках с гепарином натрия (Becton Dickinson, номер по каталогу 367874). Кровь нескольких DBA/1 мышей объединяли. Точно отмеряли 96 мкл цельной крови на лунку в 96-круглодонный планшет, каждый раз заменяя наконечник для загрузки. К каждому образцу добавляли 4 мкл разведенного исследуемого соединения, перемешивали и инкубировали в течение 30 мин при 37°C.

Для серийных разведений исследуемого соединения получали 1000×планшет с серийными разведениями исследуемого соединения в 100% ДМСО. Десять разведений, выполненных 1:3, начиная с 10 мМ, создавали с помощью: добавления 15 мкл исследуемого соединения при 10 мМ в 100% ДМСО в лунку А1; добавления 10 мкл 100% ДМСО в лунки А2-А12; разбавления 5 мкл из лунки А1 в лунку А2 и перемешивания; продолжая серийные разведения 1:3, заменяя наконечники для загрузки между переносами, в лунку А10. Лунки А11 и А12 содержали 100% ДМСО без исследуемого соединения.

В случае разбавления 1 создавали планшет 1:40. Применяя 12-луночную многоканальную пипетку, разбавляли каждую концентрацию исследуемого соединения или ДМСО 1:40 с помощью добавления 2 мкл из каждой лунки 1000× планшета с маточным раствором к 78 мкл воды и перемешивания.

В случае разбавления 2 исследуемое соединение или ДМСО добавляли к цельной крови путем разбавления 1:25. Применяя 12-луночную многоканальную пипетку, 4 мкл из 1:40 планшета (В) добавляли к 96 мкл цельной крови и перемешивали.

Конечная концентрация исследуемых соединений приведена ниже.

Концентрация ДМСО в итоге составляла 0,1% в каждой лунке.

(+PPi) (-PPi)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
А	1000 нМ	3333 нМ	1111 нМ	370 нМ	123 нМ	41 нМ	14 нМ	5 нМ	2 нМ	0,5 нМ	0 нМ	0 нМ
В	1000 нМ	3333 нМ	1111 нМ	370 нМ	123 нМ	41 нМ	14 нМ	5 нМ	2 нМ	0,5 нМ	0 нМ	0 нМ
С	1000 нМ	3333 нМ	1111 нМ	370 нМ	123 нМ	41 нМ	14 нМ	5 нМ	2 нМ	0,5 нМ	0 нМ	0 нМ

Лизирующий буфер, применяемый для лизиса цельной крови, получали следующим образом.

Лизирующий буфер 10X получали с применением 1500 mM NaCl; 200 mM Tris, pH 7,5; 10 mM ЭДТА; 10 mM EGTA и 10% Triton-X-100. Лизирующий буфер 10X разбавляли до 1X в dH₂O, а полный лизирующий буфер (± ингибиторы фосфатазы) получали следующим образом:

	+PPi (мл)	-PPi (мл)
Лизирующий буфер 1X	10	10
500 mM PMSF в ДМСО	0,02	0,02
Ингибитор фосфатазы 3	0,1	
Ингибитор фосфатазы 2	0,1	
Ингибитор протеазы (cOmplete) (1 таблетка на 10 мл)	1 таблетка	1 таблетка
PhosStop (1 таблетка на 10 мл)	1 таблетка	
Ортованадат натрия (Na ₂ VO ₄) (50 мкМ в итоге)	0,1	
Фторид натрия (NaF) (10 mM в итоге)	0,005	
1% деоксихолата (0,25% в итоге)	2,5	2,5

100 мкл полного лизирующего буфера (± ингибиторы фосфатазы) добавляли в каждую лунку и хорошо перемешивали пипетированием вверх и вниз несколько раз. Лунки 1-10 и 12 получали лизирующий буфер 1X, содержащий ингибиторы фосфатазы (+PPi), а лунка 11 получала лизирующий буфер 1X без ингибиторов фосфатазы (-PPi). Образцы ингибировали в течение 1 ч на льду или при 4°C. Образцы смешивали снова в половину периода достижения полного лизиса.

Блокирующим буфером вымывали заблокированные планшеты MSD с помощью 250 мкл TBST 3 раза на лунку. 100-150 мкл лизатов цельной крови добавляли в каждую лунку планшетов MSD с покрытием и заблокированных, с последующей инкубацией в течение ночи в холодном помещении при встряхивании.

Планшеты затем промывали 4 раза с помощью 250 мкл TBST на лунку.

Антитело мыши с биотинилированной фосфотирозинфосфатазой (pY1000, Cell Signaling Technology, Дэнверс, Массачусетс) разбавляли 1:125 в 1% Blocker А. Анти-ВТК моноклональное антитело мыши (Fitzgerald Industries International, Acton, Массачусетс) разбавляли 1:900 в 1% Blocker А. 35 мкл разбавленного pY100 или разбавленного анти-ВТК антитела добавляли в каждую лунку и инкубировали

в течение 2 ч при комнатной температуре, встряхивая.

Планшеты затем промывали 3 раза с помощью 250 мкл TBST/лунку. В каждую лунку добавляли 35 мкл 1:500 антитела, меченного с помощью метки Streptavidin-Sulfo, в 3% Blocker A. В случае анти-ВТК в каждую лунку добавляли 35 мкл 1:500 антитела, меченного с помощью антимишиной метки, в 3% Blocker A. Планшеты инкубировали в течение 1 ч при К.Т., встряхивая.

Для проявления и чтения планшетов 1X Read Buffer в dH₂O получали из маточного раствора 4X. Планшеты промывали 3 раза с 250 мкл TBST/лунку. В каждую лунку добавляли 150 мкл 1X буфер считывания MSD. Планшеты считывали на SECTOR Imager 6000 (Meso Scale Discovery, Rockville, Мэриленд).

Материалы.

НАИМЕНОВАНИЕ	ПОСТАВЩИК	№ ПО КАТАЛОГУ
Антимишинные планшеты MSD	MSD	L45RA-1
Анти-ВТК кролика (C82B8)	Cell Signaling	3533S
PBS	Media Prep	
MSD Blocker A	MSD	R93BA-4
TBST (1xTBST/0,1%Tween20)	Media Prep	
Лизирующий буфер 10X	Media Prep	
PMSF в ДМСО (500 мМ)	Media Prep	
Коктейль ингибиторов фосфатазы 3	Sigma Aldrich	P0044-5ML
Коктейль ингибиторов фосфатазы 2	Sigma Aldrich	P5726-1ML
cOmplete Mini	Roche	11 836 153 001
Ингибитор PhosStop	Roche	04 906 837 001
Ортованадат натрия 100 мМ	Media Prep	
Фторид натрия 1М	Media Prep	
1% дезоксихолат	Media Prep	
Биотинилированное антитело рТур 100 ms	Cell Signaling	9417S
Sulfo-Tag стрептавидина	MSD	R32AD-1
4X буфер считывания MSD	MSD	R92TC-1
96-луночный круглодонный планшет Costar	Costar/Fisher	3799
Анти-ВТК мыши (7F12H4)	Fitzgerald	10R-1929
Антимишинная Sulfo-Tag	MSD	R32AC-5

Пример 242. Корреляция ФК/ФД у мышей DBA1.

Мышам вводили перорально (п/о) исследуемое соединение в СМС-Tween и умерщвляли путем асфиксии в CO₂ в разное время после введения дозы. Гепаринизированную цельную кровь немедленно собирали с помощью сердечной пункции и разделяли на два образца. Один из образцов применяли для определения количества исследуемого присутствующего соединения, а другой подвергали лизису в лизирующем буфере MSD в присутствии ингибиторов фосфатазы. Гепаринизированную цельную кровь из сердечной пункции мышей, получивших дозу носителя (СМС-Tween), лизировали либо в присутствии (высокий контроль), либо при отсутствии (низкий контроль) ингибиторов фосфатазы. Лизированные образцы цельной крови анализировали на фосфо-ВТК, как описано выше. Процент ингибирования фосфо-ВТК в каждом образце цельной крови мышей, получивших дозу, рассчитывали следующим образом:

$$(1 - ((p\text{ВТК}(x + \text{PPi}) - p\text{ВТК}(\text{носитель} - \text{PPi})) / (p\text{ВТК}(\text{носитель} + \text{PPi})))) \times 100,$$

где pВТК(x + PPi) представляет собой сигнал ECL в случае цельной крови каждой обработанной соединением мыши,

pВТК(носитель - PPi) представляет собой среднее значение сигнала ECL цельной крови обработанных носителем мышей, лизированной при отсутствии ингибиторов фосфатазы (низкий контроль), а

pВТК(носитель + PPi) представляет собой среднее значение сигнала ECL цельной крови обработанных носителем мышей, лизированной в присутствии ингибиторов фосфатазы (высокий контроль).

Пример 243. In Vitro анализ ФД в цельной крови человека.

Гепаринизированную венозную кровь человека приобретали у Bioreclamation, Inc. или SeraCare Life Sciences и доставляли в течение ночи. Цельную кровь разделяли на аликвоты в 96-луночный планшет и "добавляли" к серийным разведениям исследуемого соединения в ДМСО или с ДМСО без лекарственного средства. Конечная концентрация ДМСО во всех лунках составляла 0,1%. Планшет инкубировали при 37°C в течение 30 мин. Лизирующий буфер, содержащий ингибиторы протеазы и фосфатазы, добавляли в содержащие лекарственные средства образцы и один из образцов только с ДМСО (+PPi, высокий контроль), в то время как лизирующий буфер, содержащий ингибиторы протеазы, добавляли к другим образцам только с ДМСО (-PPi, низкий контроль). Все лизированные образцы цельной крови подвергали полному захвату с помощью ВТК и способу обнаружения фосфотирозина, описанного в примере 241.

Величины ECL изображали графически в Prism и определяли кривую наилучшего приближения с ограничениями по максимуму и минимуму, определяемым по +PPi высокого и -PPi низкого контролей, применяли для оценки концентрации исследуемого соединения, что приводит к 50% ингибированию сигнала ECL путем интерполяции.

В табл. 2 показана активность выбранных соединений по изобретению, в анализе рВТК, причем каждый номер соединения соответствует нумерации соединения, приведенного в примерах 1-238 в данном документе, supra. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", обеспечивают IC₅₀ <500 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", обеспечивают IC₅₀ 500-1499 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", обеспечивают IC₅₀ 1500-10000 нМ. В некоторых случаях, если исследуемое соединение имеет активность "С", другие структурно подобные соединения вне измеримых пределов анализа в табл. 2 не включены.

Таблица 2

Данные ингибирования рВТК типовых соединений

Исследуемое соединение	IC ₅₀ рВТК	Исследуемое соединение	рВТК IC ₅₀
I-1	A	I-231	A
I-2	B	I-232	A
I-3	C	I-233	A
I-4	C	I-234	A
I-5	B	I-235	A
I-6	B	I-236	A
I-7	B	I-237	A
I-9	B	I-238	A
I-10	A	I-239	A
I-12	A	I-240	A
I-13	C	I-241	A
I-15	A	I-242	A
I-19	B	I-243	A
I-20	B	I-244	A
I-21	A	I-245	A
I-23	C	I-246	A
I-24	C	I-247	A
I-36	A	I-248	A
I-37	A	I-249	A
I-38	B	I-250	A

037942

I-39	A	I-251	A
I-40	A	I-252	A
I-41	A	I-253	A
I-42	A	I-254	A
I-43	A	I-255	A
I-44	A	I-256	A
I-45	A	I-257	A
I-46	A	I-258	A
I-47	B	I-259	A
I-49	A	I-260	A
I-48	A	I-261	A
I-50	A	I-262	A
I-51	B	I-263	A
I-52	A	I-264	A
I-54	B	I-265	A
I-55	C	I-266	A
I-56	B	I-267	A
I-62	C	I-268	A
I-63	A	I-269	A
I-64	C	I-270	A
I-65	B	I-271	A
I-66	B	I-272	A
I-67	B	I-273	A
I-69	A	I-274	A
I-70	A	I-275	A
I-89	B	I-276	A
I-91	C	I-277	A
I-95	B	I-278	A
I-99	C	I-279	A

037942

I-108	C	I-280	A
I-111	C	I-281	A
I-115	B	I-282	A
I-116	B	I-283	A
I-118	A	I-284	A
I-120	B	I-285	A
I-121	A	I-286	A
I-122	A	I-287	A
I-123	A	I-288	A
I-124	A	I-289	A
I-125	A	I-290	A
I-126	A	I-291	A
I-127	B	I-292	A
I-128	A	I-293	A
I-129	B	I-294	A
I-130	A	I-295	A
I-131	B	I-296	A
I-132	C	I-297	A
I-135	C	I-298	A
I-142	C	I-299	A
I-160	A	I-300	A
I-161	A	I-301	A
I-163	A	I-302	A
I-164	A	I-303	A
I-166	A	I-304	A
I-167	A	I-305	A
I-168	A	I-306	A
I-169	A	I-307	A
I-171	A	I-308	A

037942

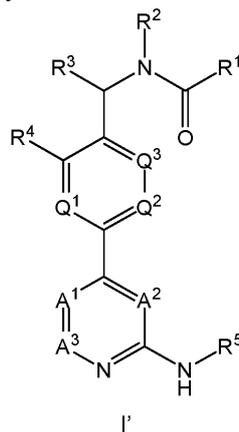
I-172	A	I-309	A
I-173	A	I-310	A
I-174	A	I-311	A
I-175	A	I-312	A
I-176	A	I-313	A
I-178	A	I-314	A
I-179	A	I-315	A
I-180	A	I-316	A
I-181	A	I-317	A
I-182	A	I-318	A
I-183	A	I-319	A
I-184	A	I-320	A
I-185	A	I-321	A
I-186	A	I-322	A
I-187	A	I-323	A
I-188	B	I-324	A
I-189	A	I-325	A
I-190	A	I-326	A
I-191	A	I-327	A
I-192	A	I-328	A
I-193	A	I-329	A
I-194	A	I-330	A
I-195	A	I-331	A
I-196	A	I-332	A
I-197	A	I-333	A
I-198	A	I-334	A
I-199	A	I-335	A
I-200	A	I-336	A
I-201	A	I-337	A

I-202	A	I-338	A
I-203	A	I-339	A
I-204	A	I-340	A
I-205	A	I-341	A
I-206	A	I-342	A
I-207	A	I-343	A
I-208	A	I-344	A
I-209	A	I-345	A
I-210	A	I-346	A
I-211	A	I-347	A
I-212	A	I-348	A
I-213	A	I-349	A
I-214	A	I-350	A
I-215	A	I-351	A
I-216	A	I-352	A
I-217	A	I-353	A
I-218	A	I-354	A
I-219	A	I-355	A
I-220	A	I-356	A
I-221	A	I-357	A
I-222	B	I-358	A
I-223	B	I-359	A
I-224	A	I-360	A
I-225	A		
I-226	A		
I-227	A		
I-229	A		

Подразумевается, что хоть раскрытие и приведено подробно, приводимое выше описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем настоящего изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I'



или его фармацевтически приемлемая соль, где
 один из A¹ и A² представляет собой C-R⁶, а другой из A¹ и A² выбран из C-R⁶ или N;
 A³ выбран из C-H или N и представляет собой C-H, если A¹ или A² представляет собой N;
 Q¹ выбран из C-R⁷ и N;
 Q² выбран из C-R⁷ и N;
 Q³ выбран из C-R⁷ и N;

где не более чем один из Q¹, Q² и Q³ представляет собой N;

R¹ выбран из 5-6-членного гетероарила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, фенила и 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где R¹ необязательно со-

держит в качестве заместителей от одного до трех R^{10} ;

R^2 представляет собой H;

R^3 выбран из H, галогена, и C_{1-6} алкила, причем указанная C_{1-6} алкильная группа необязательно замещена гидроксильной группой;

R^4 независимо выбран из галогена, $-CN$, $-N(R)C(O)R$ и C_{1-6} алкила, причем указанная C_{1-6} алкильная группа необязательно содержит в качестве заместителей от одного до трех R^{40} ;

или R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют слитое кольцо А, выбранное из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла и слитого 6-7-членного моноциклического гетероцикла, имеющего один гетероатом, выбранный из кислорода и азота, где указанное слитое кольцо А необязательно содержит в качестве заместителей от одного до трех R^{40} ;

R^5 представляет собой 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанный 5-6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, необязательно содержит в качестве заместителей от одного до трех R^{50} ;

каждый из R^6 и R^7 представляет собой H;

R^{10} независимо выбран из галогена, $-OR^{10a}$, C_{1-6} алкила, 3-5-членного насыщенного карбоцикла и 3-5-членного насыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы;

R^{10a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный галогеном;

R^{40} независимо выбран из C_{1-6} алкила и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанная C_{1-6} алкильная группа является необязательно замещенной галогеном;

R^{50} независимо выбран из C_{1-6} алкила, оксо, 3-6-членного насыщенного моноциклического карбоцикла, 3-6-членного насыщенного моноциклического гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и 3-10-членного гетероциклоалкила, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, причем указанные C_{1-6} алкильная группа, 3-6-членный насыщенный моноциклический карбоцикл, 3-6-членный насыщенный моноциклический гетероцикл, имеющий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и 3-10-членный гетероциклоалкил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, необязательно содержат в качестве заместителей от одного до трех R^{55} ;

R^{55} независимо выбран из 5-6-членного гетероцикла, имеющего 1-2 гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, C_{1-6} алкила, $-OR^{55a}$, $-C(O)N(R^{55a})_2$, галогена, $-N(R^{55a})_2$, $-C(O)_2R^{55a}$ и $-S(O)_2R^{55b}$;

R^{55a} выбран из H и C_{1-6} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен галогеном; и

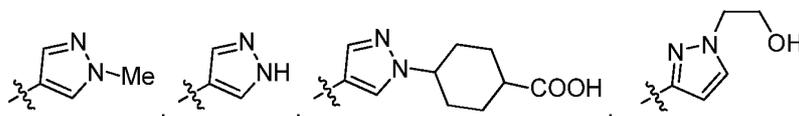
R^{55b} представляет собой C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из 5-6-членного гетероцикла, имеющего 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

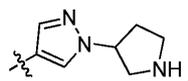
3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^4 вместе с их промежуточными атомами образуют слитое кольцо А, выбранное из слитого 5-7-членного моноциклического карбоцикла и слитого 6-7-членного гетероцикла, имеющего один гетероатом, выбранный из кислорода, азота и серы.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 выбран из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, триазолила, тетразолила, тиадиазолила и пиридила, причем R^5 необязательно содержит в качестве заместителей от одного до трех R^{50} .

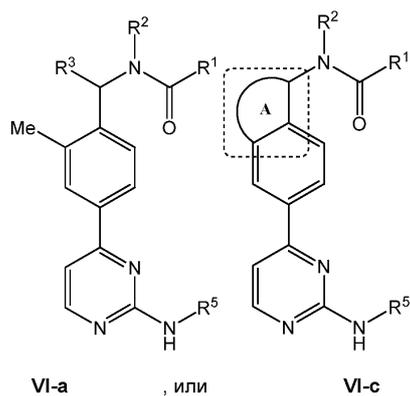
5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой



или



6. Соединение по пп.1, 4 или 5, где указанное соединение имеет формулу VI-a или VI-c



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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