

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

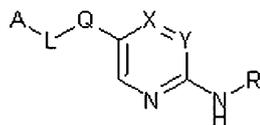
(11) **038428**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.27
- (21) Номер заявки
201990045
- (22) Дата подачи заявки
2018.05.15
- (51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)

(54) НОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА АУТОТОКСИНА И СОДЕРЖАЩАЯ ЕГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

- (31) **10-2017-0060940**
- (32) **2017.05.17**
- (33) **KR**
- (43) **2019.05.31**
- (86) **PCT/KR2018/005516**
- (87) **WO 2018/212534 2018.11.22**
- (56) **US-A1-20170044133**
JP-A-2017078039
WO-A2-2011065800
US-A1-20110105527
WO-A1-2007113276
KR-B1-101798840
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕГОКЕМ БАЙОСАЙЕНСЕЗ, ИНК.
(KR)
- (72) Изобретатель:
Ли Дае Йон, Чае Санг Еун, Дзунг Еун
Ми, Янг Еун Хие, Чои Йоон Дзеонг,
Чунг Чул-Воонг, Шин Дзу Хиун, Ким
Юн Ки, Квон Хиун Дзин, Риу Дзеонг
Хи, Бан Еун Хие, Ким Йонг Зу, Ох
Йеонг Соо, Чае Дзейвоок (KR)
- (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

- (57) Данное изобретение относится к новым соединениям в качестве ингибиторов аутотаксина для лечения и профилактики состояний или расстройств, вызванных активацией аутотаксина или повышенной концентрацией лизофосфатидной кислоты, а также к фармацевтической композиции, содержащей данные соединения. Новые соединения формулы (1), где X, Y, R и Q имеют значения, определенные в п.1, по данному изобретению представляют собой ингибиторы аутотаксина и вследствие ингибирования выработки лизофосфатидной кислоты они применимы для лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, рака, нарушения обмена веществ, патологии почек, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, расстройств нервной системы, заболеваний органов дыхательной системы, фиброзных заболеваний, расстройств зрения, холестагической и других форм хронического зуда или острого или хронического отторжения трансплантата.



(1)

B1**038428****038428****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к новым соединениям в качестве ингибиторов аутоксина для лечения и профилактики состояний или расстройств, вызванных активацией аутоксина или повышенной концентрацией лизофосфатидной кислоты, а также к фармацевтической композиции, содержащей эти соединения.

Уровень техники

Аутоксин (далее сокращенно АТХ) представляет собой фермент, который ответственен за увеличение лизофосфатидной кислоты в асцитах и плазме и является секреторным ферментом, важным для превращения лизофосфатидилхолина (далее сокращенно LPC) в лизофосфатидную кислоту (далее сокращенно LPA) в качестве биоактивной сигнальной молекулы. АТХ также именуется как эктонуклеотид пиродифосфатаза/фосфодиэстераза 2 или лизофосфолипаза D. АТХ играет роль в возникновении патологических состояний, включая фиброзы, воспаление суставов, нейродегенерацию, нейропатическую боль и рак.

LPA представляет собой физиологически активный липид, оказывающий влияние на миграцию, пролиферацию и обеспечение жизнеспособности различных типов клеток. Поскольку уровень LPA в плазме сильно связан с активностью АТХ, считается, что АТХ является важным источником питания внеклеточного LPA.

Было показано, что в патологических условиях ингибирование АТХ снижает уровень LPA. Снижение LPA может обеспечить терапевтическое преимущество для расстройства с невыполнимыми терапевтическими потребностями, включая рак, хоминг лимфоцитов, хроническое воспаление, нейропатические боли, фиброзные расстройства, например, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), тромбоз, холестатический зуд или т.п., которые индуцируются, медируются и/или распространяются посредством увеличения уровня LPA и/или активации АТХ.

Кроме того, было обнаружено, что LPA присутствует в повышенных концентрациях в плазме и в асцитной жидкости пациентов с раком яичников на ранней и поздней стадии. Повышенный уровень LPA и измененная экспрессия, а также измененный ответ рецептора для LPA могут быть одной из причин, вызывающих возникновение рака яичников, его развитие или рак яичников как следствие. LPA также связан с раком предстательной железы, раком молочной железы, меланомой, раком головы и шеи, раком кишечника, раком мозга и раком щитовидной железы. LPA играет роль в пролиферации опухолевых клеток и их вторжении в соседнюю ткань, что может привести к метастазированию. Эти биологические и патофизиологические процессы включаются путем активации посредством LPA рецепторов, связанных с G-белком.

Для лечения опухолей у пациентов желательнее снизить уровень LPA. Это может быть достигнуто посредством ингибирования ферментов, причастных к биосинтезу LPA, например, АТХ. Аутоксин является членом семейства ферментов нуклеотидных пиродифосфатаз и фосфодиэстераз, представляющих собой важную отправную точку в противоопухолевой терапии. Это связано с тем, что АТХ экспрессируется в большей степени в опухолях, чтобы оказывать влияние на пролиферацию опухолевых клеток и инвазию в соседнюю ткань, что может приводить к образованию метастазов.

А именно, поскольку АТХ экспрессируется в опухолях и оказывает влияние на пролиферацию опухолевых клеток и инфильтрацию в соседнюю ткань, что может приводить к образованию метастазов, АТХ является мишенью для противоопухолевой терапии. Кроме того, в процессе ангиогенеза АТХ вместе с другими ангиогенными факторами приводит к образованию кровеносных сосудов. Ангиогенез снабжает опухоль питательными веществами в процессе роста опухоли. Таким образом, можно утверждать, что ингибирование ангиогенеза является важной отправной точкой в лечении рака и опухолей.

Перечень ссылок на первоисточники

Патентная литература

WO 2010-112116 A1 (07.10.2010)

WO 1995-035284 A1 (28.12.1995)

WO 2015-144605 A1 (01.10.2015)

Раскрытие изобретения

Техническая задача

В этих обстоятельствах авторы данного изобретения обнаружили, что соединения, имеющие новую структуру, которые до настоящего времени не изучались, не только проявляют превосходную ингибирующую активность в отношении АТХ, но также могут снижать концентрацию LPA и в соответствии с этим реализуют данное изобретение.

Одна цель данного изобретения заключается в том, чтобы предложить новые соединения в качестве ингибиторов аутоксина для лечения и профилактики состояний или расстройств, вызванных активацией аутоксина или повышенной концентрацией LPA, или их пролекарство, их гидрат, их сольват, их изомер или их фармацевтически приемлемую соль.

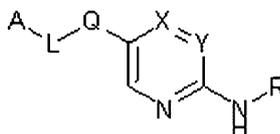
Другая цель данного изобретения заключается в том, чтобы предложить композицию ингибитора аутоксина, содержащую в качестве эффективного ингредиента вышеупомянутые новые соединения или их пролекарство, их гидрат, их сольват, их изомер или их фармацевтически приемлемую соль.

Еще одна цель данного изобретения заключается в том, чтобы предложить фармацевтическую композицию для профилактики или лечения расстройств, связанного с активностью аутотоксина, содержащую в качестве эффективного ингредиента вышеупомянутые новые соединения или их пролекарство, их гидрат, их сольват, их изомер или их фармацевтически приемлемую соль.

Решение проблемы

Для достижения вышеупомянутой цели согласно данному изобретению предложено новое соединение со следующей химической формулой 1, которое может эффективно ингибировать активность АТХ, а также его пролекарство, его сольват, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

Химическая формула 1



где А, L, Q, X, Y и R определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в химической формуле 1 X и Y, каждый независимо, представляет собой CR' или N за исключением случаев, когда они оба представляют собой N;

R' представляет собой водород, C₁-C₁₀ алкил или C₆-C₁₂ арил;

R представляет собой инданил (например, 2-инданил), C₆-C₁₂арC₁-C₁₀ алкил или C₆-C₁₂арC₃-C₁₀ циклоалкенил;

Указанный аралкил и арциклоалкенил вышеупомянутого R может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, каждый из которых независимо выбран из галогена, C₁-C₁₀ алкокси и галогензамещенного C₁-C₁₀ алкокси заместителя;

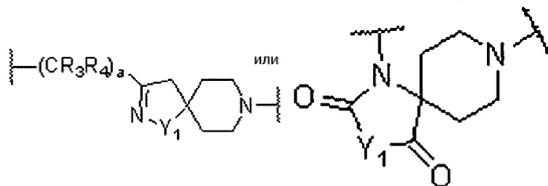
A представляет собой C₂-C₁₂ гетероарил, карбоксилзамещенный C₁-C₁₀ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-C₁₂арC₁-C₁₀ алкил, C₂-C₁₂ гетероциклоалкил или NR₁R₂;

указанный гетероарил, арил, аралкил и гетероциклоалкил из вышеупомянутой А может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, каждый из которых независимо выбран из гидрокси, карбоксил, карбамоил, аминосульфонила, C₁-C₁₀ алкилсульфониламино, C₆-C₁₂ арилсульфониламино, аминосульфониламино (-NHSO₂NH₂), -C(=O)CH₂OH и аминозаместителя,

R₁ и R₂ каждый независимо представляет собой водород или карбоксилзамещенный C₁-C₁₀ алкил, или R₁ и R₂ могут быть соединены друг с другом с образованием моноцикла, полицикла или спирокольца, которые являются насыщенными либо ненасыщенными;

указанное кольцо, образованное, как указано выше, может содержать один или большее количество гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и может содержать двойную связь C=C, C=N или N=N, а CH₂ в указанном кольце, образованном, как указано выше, может быть замещена C(=O), а также может быть дополнительно замещена одним или большим количеством заместителей, выбранных из: гидрокси, карбоксил, карбамоил, аминосульфонила, C₁-C₁₀ алкилсульфониламино, C₆-C₁₂ арилсульфониламино, аминосульфониламино (-NHSO₂NH₂), гидразид и аминозаместителя;

L представляет собой одинарную связь, -(CR₃R₄)_aC(=O)-, -C(=O)-(CR₃R₄)_a-, -C(=O)-(CR₅R₆)_b-NH-(CR₇R₈)_c-, -NH-(CR₇R₈)_c-C(=O)-(CR₅R₆)_b-, -C(=NR₉)-(CR₃R₄)_a-, C₂-C₁₂ гетероарил, -(CR₃R₄)_a-C₂-C₁₂ гетероциклоалкилен-, -C₂-C₁₂ гетероциклоалкенилен-(CR₃R₄)_a-, -C₂-C₁₂ гетероциклоалкилен-(CR₃R₄)_a-(NH)_d-,



R₃-R₈, каждый независимо, представляет собой водород или C₁-C₁₀ алкил;

R₉ представляет собой гидрокси, C₁-C₁₀ алкокси или моно- или ди-C₁-C₁₀ алкиламино;

Y₁ представляет собой NR₁₀, O или S;

каждый R₁₀ независимо представляет собой водород или C₁-C₁₀ алкил;

a равен целому числу от 1 до 5;

b и c каждый независимо равен целому числу от 0 до 5;

d равен целому числу, составляющему 0 или 1;

Q представляет собой карбонил, C₂-C₁₂ гетероциклоалкилен или C₂-C₁₂ гетероарил;

указанный гетероарил из вышеупомянутой Q может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из C₁-C₁₀ алкила, галогензамещенного C₁-C₁₀ алкила, гидрокси C₁-C₁₀ алкила, C₃-C₁₀ циклоалкила, C₆-C₁₂ арила, C₂-C₁₂ гетероарила, карбоксила, NR₁₁R₁₂, -O(CH₂)_eR₁₃, -(CH₂)_fR₁₄ и -C(=O)R₁₅, причем указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил может быть дополнительно замещен NR₁₁R₁₂, галогеном или карбоксиллом;

R₁₁ и R₁₂, каждый независимо, представляет собой водород, C₁-C₁₀ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₂-C₁₂ гете-

роарил или C₃-C₁₀ циклоалкил;

e и f, каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5;

R₁₃ представляет собой водород, C₁-C₁₀ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₂-C₁₂ гетероциклоалкил или карбоксил, причем указанный арил и гетероциклоалкил вышеупомянутого R₁₃ может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из C₁-C₁₀ алкила, галогензамещенного C₁-C₁₀ алкила и карбоксизаместителя;

R₁₄ и R₁₅ каждый независимо представляет собой C₂-C₁₂ гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил из R₁₄ и R₁₅ может быть с одним кольцом, с конденсированными кольцами или со спирокольцом, которые являются насыщенными либо ненасыщенными, а также могут быть дополнительно замещены -C(=O)CH₂OH, или CH₂ в кольце может быть замещена C(=O), а также может быть дополнительно замещена одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из галогена, C₁-C₁₀ алкила, галогензамещенного C₁-C₁₀ алкила и C₆-C₁₂ арила; и

указанный гетероарил, гетероарилен,

гетероциклоалкилен, гетероциклоалкенилен и гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из: азота, кислорода и серы.

Кроме того, в соответствии с подтверждением превосходной ингибирующей активности в отношении АТХ соединения, представленного вышеуказанной химической формулой 1, согласно данному изобретению дополнительно предложена композиция ингибитора аутоксина, содержащая в качестве эффективного ингредиента соединение указанной выше химической формулы 1 или его пролекарство, его сольват, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, согласно данному изобретению также предложена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения расстройства, связанного с активностью аутоксина, содержащая в качестве эффективного ингредиента соединение вышеуказанной химической формулы 1 или его пролекарство, его гидрат, его сольват, его изомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Полезные эффекты изобретения

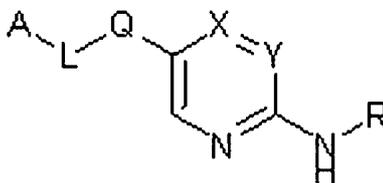
Поскольку соединения по данному изобретению в виде новых соединений проявляют очень высокую ингибирующую активность в отношении АТХ, а также одновременно ингибируют выработку LPA, их можно успешно использовать в качестве эффективного средства для профилактики и лечения расстройства, активируемого посредством АТХ, например, сердечно-сосудистых заболеваний, рака, нарушения обмена веществ, патологии почек, заболеваний печени, воспалительных заболеваний, расстройств нервной системы, заболеваний органов дыхательной системы, фиброзных заболеваний, нарушения зрения, холестатической и других форм хронического зуда, или острого или хронического отторжения трансплантата.

Принцип изобретения

Далее данное изобретение объясняется более конкретно. Что касается технических терминов и научных терминов, которые используются для этого, если не имеется другого определения, то они имеют значение, которое обычно понимается субъектом, имеющим общие знания в области техники, к которой относится данное изобретение, а объяснения хорошо известных функций и структур, которые могут без надобности мешать пониманию сущности данного изобретения, опущены в описаниях, которые приведены ниже.

Согласно данному изобретению предложено соединение, представленное следующей ниже химической формулой 1, и его пролекарство, его сольват, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль.

Химическая формула 1



где A, L, Q, X, Y и R определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в химической формуле 1

X и Y каждый независимо представляет собой CR' или N, за исключением случаев, когда они оба представляют собой N;

R' представляет собой водород, C₁-C₁₀ алкил или C₆-C₁₂ арил;

R представляет собой инданил (например, 2-инданил), C₆-C₁₂арC₁-C₁₀ алкил или C₆-C₁₂арC₃-C₁₀ циклоалкенил;

указанный аралкил и арциклоалкенил вышеупомянутого R может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из галогена, C₁-C₁₀ алкокси и галогензамещенного C₁-C₁₀ алкоксизаместителя;

A представляет собой C₂-C₁₂ гетероарил, карбоксилзамещенный C₁-C₁₀ алкил, C₆-C₁₂ арил, C₆-

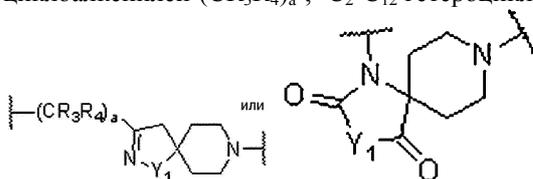
C_{12} ар C_{1-10} алкил, C_2 - C_{12} гетероциклоалкил или NR_1R_2 ;

указанный гетероарил, арил, аралкил и гетероциклоалкил вышеупомянутого А может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из: гидрокси, карбоксил, карбамоил, аминсульфонил, C_1 - C_{10} алкилсульфониламино, C_6 - C_{12} арилсульфониламино, аминсульфониламино ($-NHSO_2NH_2$), $-C(=O)CH_2OH$ и аминозаместителя,

R_1 и R_2 , каждый независимо, представляет собой водород или карбоксилзамещенный C_1 - C_{10} алкил или R_1 и R_2 могут быть соединены друг с другом с образованием моноцикла, полицикла или спирокольца, которые являются насыщенными либо ненасыщенными;

указанное кольцо, образованное, как указано выше, может содержать один или большее количество (например, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и может содержать двойную связь $C=C$, $C=N$ или $N=N$, а CH_2 в указанном кольце, образованном, как указано выше, может быть замещена $C(=O)$, а также может быть дополнительно замещена одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из гидрокси, карбоксил, карбамоил, аминсульфонил, C_1 - C_{10} алкилсульфониламино, C_6 - C_{12} арилсульфониламино, аминсульфониламино ($-NHSO_2NH_2$), гидразид и аминозаместителя;

L представляет собой одинарную связь, $-(CR_3R_4)_aC(=O)-$, $-C(=O)-(CR_3R_4)_a-$, $-C(=O)-(CR_5R_6)_b-NH-$, $(CR_7R_8)_c-$, $-NH-(CR_7R_8)_c-C(=O)-(CR_5R_6)_b-$, $-C(=NR_9)-(CR_3R_4)_a-$, C_2 - C_{12} гетероарилен, $-(CR_3R_4)_a-C_2$ - C_{12} гетероциклоалкилен-, $-C_2$ - C_{12} гетероциклоалкилен-, $-C_2$ - C_{12} гетероциклоалкилен- $(CR_3R_4)_a-$, $-C_2$ - C_{12} гетероциклоалкилен- $(NH)_d-$



R_3 - R_8 , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_{10} алкил;

R_9 представляет собой гидрокси, C_1 - C_{10} алкокси или моно- или ди- C_1 - C_{10} алкиламино;

Y_1 представляет собой NR_{10} , O или S;

каждый R_{10} независимо представляет собой водород или C_1 - C_{10} алкил;

a равен целому числу от 1 до 5;

b и c, каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5;

d равен целому числу, составляющему 0 или 1;

Q представляет собой карбонил, C_2 - C_{12} гетероциклоалкилен или C_2 - C_{12} гетероарилен;

указанный гетероарилен вышеупомянутого Q может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила, гидрокси C_1 - C_{10} алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_6 - C_{12} арила, C_2 - C_{12} гетероарила, карбоксила, $NR_{11}R_{12}$, $-O(CH_2)_cR_{13}$, $-(CH_2)_dR_{14}$ и $-C(=O)R_{15}$, причем указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил может быть дополнительно замещен $NR_{11}R_{12}$, галогеном или карбоксилем;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или C_3 - C_{10} циклоалкил;

e и f, каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5;

R_{13} представляет собой водород, C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероциклоалкил или карбоксил, причем указанный арил и гетероциклоалкил вышеупомянутого R_{13} может быть дополнительно замещен одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила и карбоксизаместителя;

R_{14} и R_{15} , каждый независимо, представляет собой C_2 - C_{12} гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть с одним кольцом, с конденсированными кольцами или со спирокольцом, которые являются насыщенными либо ненасыщенными, а также могут быть дополнительно замещены $-C(=O)CH_2OH$, или CH_2 в кольце может быть замещена $C(=O)$, а также может быть дополнительно замещена одним или большим количеством (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из галогена, C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила и C_6 - C_{12} арила; и

указанный гетероарил, гетероарилен, гетероциклоалкилен, гетероциклоалкилен и гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы.

Соединение химической формулы 1 согласно данному изобретению ингибирует выработку LPA, основанную на очень высокой ингибирующей активности в отношении АТХ. Таким образом, оно применимо в качестве терапевтического средства и профилактического средства при расстройстве, активируемом посредством АТХ, например, при патологии почек, заболевании печени, воспалительном заболевании, расстройстве нервной системы, фиброзном заболевании и при остром или хроническом отторжении трансплантата.

Некоторые из переменных формулы 1 в данном документе представляют собой двухвалентные радикалы. Например, "L" соединен как с А, так и с Q в формуле 1; а "Q" соединена как с L, так и с ароматическим ядром. Во избежание сомнений, как применимо в данном документе, если не указано иное, двухвалентный радикал может быть присоединен к остальной молекуле в любой точке присоединения.

Для иллюстрации, когда L представляет собой $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{C}(=\text{O})-$, как написано, левая точка присоединения L, т.е. звено CR_3R_4 , может быть соединена с A или Q, поскольку атом углерода звена $\text{C}(=\text{O})$ может быть соединен с оставшимся Q или A соответственно. Однако в любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, как показано на рисунке или как написано, левая точка присоединения двухвалентного радикала из L может быть соединена с переменной "A" в любой из формул в данном документе, и как показано на рисунке или как написано, правая точка присоединения двухвалентного радикала из L может быть соединена с переменной "Q" в любой из формул в данном документе. И в любом из вариантов осуществления изобретения, описанных в данном документе, как показано на рисунке или как написано, левая точка присоединения двухвалентного радикала из Q может быть соединена с переменной "L" в любой из формул в данном документе.

В различных определениях в данном документе, символ "-" может быть использован перед и после двухвалентного радикала, обозначая его точки присоединения. Например, двухвалентный радикал C_2-C_{12} гетероциклоалкилен" может быть использован в определении, например, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-\text{C}_2-\text{C}_{12}$ гетероциклоалкилен-", которое следует понимать таким образом, что одна из двух точек присоединения C_2-C_{12} гетероциклоалкилена присоединена к звену CR_3R_4 , поскольку другая точка присоединения присоединена к оставшейся части структуры. Другие аналогичные представления следует понимать аналогичным образом. Также, специалистам в данной области техники следует понимать, что двухвалентный радикал будет иметь две точки присоединения независимо от того, используется ли символ "-" или нет.

В различных вариантах осуществления изобретения в данном документе, представление "Cx-Cy" или "Cx-y" может быть использовано для обозначения количества атомов углерода в определении. Например, C_1-C_{10} (или C_{1-10}) алкил означает алкил, который имеет 1-10 атомов углерода. Также, C0 означает отсутствие атомов углерода, C1 означает один углерод и т.д.

В различных вариантах осуществления изобретения в данном документе алкил, алкокси, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкилен, циклоалкенилен, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилен, гетероциклоалкенил, гетероциклоалкенилен, арил, арилен, гетероарил или гетерален и т.д. может быть описан как «необязательно замещенный», относящийся к соответствующей группе, являющейся незамещенной или дополнительно замещенной одним или большим количеством (например, 1, 2, 3 или 4) независимо выбранных заместителей. Если заместители замещенные, если не указано иное, то они могут быть выбраны из группы, которая включает в себя, но не ограничивается только ими галоген, C_1-C_{20} алкил, $-\text{CF}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})_2$, $-\text{NO}_2$, оксо, $-\text{CN}$, $-\text{N}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})$, C_3-C_{10} циклоалкил, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{S}(\text{O})_{0-2}$, арил-S $(\text{O})_{0-2}$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{S}(\text{O})_{0-2}$ $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})-$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})-$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})\text{CF}_3$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{C}(\text{O})-$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{OC}(\text{O})-$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})-$, $(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})\text{C}(\text{O})_{1-2}(\text{C}_0-\text{C}_6\text{алкил})-$, $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{алкил})\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$, арил, аралкил, гетероарил, гетероциклоалкил, галоген-арил, галоген-аралкил, галоген-гетероцикл и галоген-гетероциклоалкил.

Если прямо не указано иное, все диапазоны, приведенные в данном документе, являются включающими в себя. Например, гетероарильное кольцо, описанное как содержащее от "0 до 3 гетероатомов", означает, что указанное кольцо может содержать 0, 1, 2 или 3 гетероатома. Также следует понимать, что любой диапазон, приведенный в данном документе, включает в себя все поддиапазоны в пределах этого диапазона. Окисленные формы гетероатомов N и S также включены в объем данного изобретения.

Когда какая-либо переменная (например, R^h) встречается более одного раза в любом компоненте или в формуле 1 или в любой другой формуле, иллюстрирующей и описывающей соединения по данному изобретению, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в каждом другом случае. Комбинации заместителей и/или переменных допустимы, если такие комбинации приводят к устойчивым соединениям.

Если прямо не указано иное, замещение названным заместителем разрешено на любом атоме, если такое замещение является химически допустимым и приводит к устойчивому соединению. "Устойчивое" соединение - это соединение, которое может быть синтезировано и получено в чистом виде, и которое имеет структуру и свойства, которые остаются или которые можно привести к тому, чтобы они оставались по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для того, чтобы позволить использовать соединение для целей, описанных в данном документе (например, для терапевтического или профилактического введения субъекту).

Термин "алкил" в данном изобретении означает одновалентный неразветвленный или разветвленный насыщенный углеводородный радикал, состоящий только из атомов углерода и водорода, причем в нем может содержаться от 1 до 10 атомов углерода, и предпочтительно от 1 до 7 атомов углерода (например, от 1 до 4 атомов углерода). Примеры алкильного радикала включают в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и гексил, но не ограничиваются только ими.

Термин "арил" в данном изобретении означает органический радикал, полученный из ароматических углеводородов на основании удаления одного атома водорода и включает в себя моно- или конденсированную кольцевую систему, содержащую соответственно 4-7, предпочтительно 5 или 6 кольцевых атомов в каждом кольце, а также систему, в которой несколько арилов соединены друг с другом одинарной связью. Конкретные примеры арилов включают в себя фенил, нафтил, бифенил, антрил, инденил и флуоренил, но не ограничиваются только ими.

Карбоксилзамещенный алкил, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, определенной в данном документе, замещенной одной или большим количеством карбоксильных групп, например 1 карбоксильной группой.

Гидроксизамещенный алкил, используемый в данном документе, относится к алкильной группе, определенной в данном документе, замещенной одной или большим количеством гидроксильных групп, например, 1 или 2 гидроксильными группами.

Термин "гетероарил" в данном изобретении означает арильную группу, которая включает в себя, в качестве атома структуры ароматического кольца, 1-4 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем остальными атомами структуры ароматического кольца является углерод. Он представляет собой 5-, 6-членный моноциклический гетероарил или полициклический гетероарил, конденсированный с одним или большим количеством бензольных колец и может быть частично насыщенным. Кроме того, в данном изобретении гетероарил также включает в себя систему, в которой один или большее количество гетероариллов соединены друг с другом одинарной связью. Примеры гетероарильной группы включают в себя пиррол, хиолин, изохиолин, пиридин, пиримидин, оксазол, тиазол, тиadiaзол, триазол, имидазол, бензимидазол, изоксазол, бензизоксазол, тиофен, бензотиофен, фуран и бензофуран, но не ограничиваются только ими.

Термин "галоген" в данном изобретении представляет собой элемент галогеновой группы и его примеры включают в себя фтор, хлор, бром и йод.

Галоген-замещенная группа относится к соответствующей группе, замещенной одним или большим количеством атомов галогена, например, замещенной 1, 2 или 3 атомами фтора. Например, галоген-замещенный алкил (или галогеналкил), используемый в данном документе, относится к алкильной группе, определенной в данном документе, замещенной одним или большим количеством атомов галогена, например, замещенной 1, 2 или 3 атомами фтора. Аналогично, галогензамещенная алкокси, используемая в данном документе, относится к алкоксигруппе, определенной в данном документе, замещенной одним или большим количеством атомов галогена, например, замещенной 1, 2 или 3 атомами фтора.

Термин "циклоалкил" в данном изобретении означает одновалентный насыщенный карбоциклический радикал, состоящий из одного или большего количества колец, причем он может иметь от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода. Его конкретные примеры включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил, но не ограничиваются только ими.

Термин "алкокси" в данном изобретении означает -O-алкильный радикал, причем он может иметь от 1 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 7 атомов углерода. В данном документе термин "алкильный" определен выше. Конкретные примеры алкокси включают в себя метокси, этокси, изопропоксид, бутокси, изобутокси и трет-бутокси, но не ограничиваются только ими.

Термин "гетероциклоалкил" в данном изобретении означает одновалентный радикал неароматического гетероцикла, который включает в себя от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из: N, O и S, причем неароматический гетероцикл включает в себя все типы кольцевых структур, например, моноциклическое кольцо и полициклическое кольцо, в том числе с одним кольцом, с конденсированными кольцами (например, конденсированное бициклическое кольцо) и со спирокольцом (например, бициклическое кольцо, включающее в себя спирокольцо), которые являются насыщенными либо ненасыщенными и в случае полициклической структуры, указанные кольца могут связываться друг с другом посредством одного или большего количества гетероатома(ов) и/или атома(ов) углерода. Примеры гетероциклоалкильного радикала могут включать в себя одновалентный радикал неароматического гетероцикла, например, азиридина, пирролидина, азетидина, пиперидина, тетрагидропиридина, пиперазина, морфолина, тиоморфолина, 3-азабицикло[3.1.0]гексана, октагидропирроло[3,4-с]пиррола, 2,7-дизаспиро[4.4]нонана или 2-азаспиро[4.4]нонана.

Термин "гетероциклоалкенил" в данном изобретении означает одновалентный радикал неароматического гетероцикла, который включает в себя от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S и включает в себя одну или большее количество двойных связей, причем он включает в себя все типы кольцевых структур, например моноциклическое кольцо и полициклическое кольцо, в том числе с одним кольцом, с конденсированными кольцами и со спирокольцом, которые являются ненасыщенными и в случае полициклической структуры, указанные кольца могут связываться друг с другом посредством одного или большего количества гетероатома(ов) и/или атома(ов) углерода.

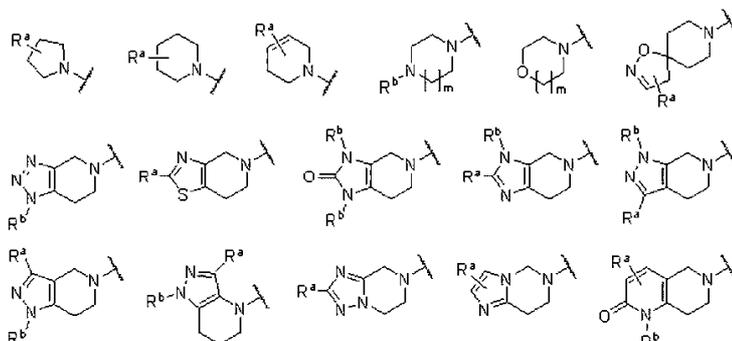
Термин "циклоалкенил" в данном изобретении означает ненасыщенный одновалентный карбоциклический радикал, состоящий из одного или большего количества колец, причем он может иметь от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 7 атомов углерода. Его конкретные примеры включают в себя циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил, но не ограничиваются только ими.

Термины "арилен" и "гетероарилен" в данном изобретении означают двухвалентный радикал ароматического кольца и двухвалентный радикал гетероароматического кольца соответственно.

Термины "гетероциклоалкилен" и "гетероциклоалкенилен" в данном изобретении означают двухвалентный радикал насыщенного гетероцикла и двухвалентный радикал ненасыщенного гетероцикла, соответственно.

В некоторых вариантах осуществления изобретения A представляет собой NR₁R₂. В некоторых ва-

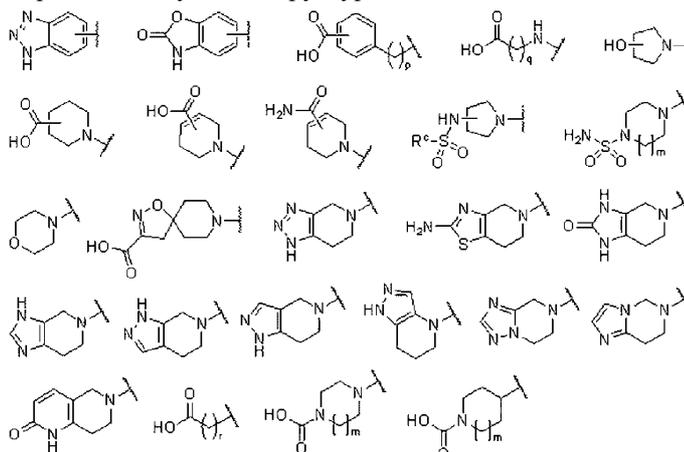
риантах осуществления изобретения R_1 , R_2 и атом азота, к которому они прикреплены, образуют, необязательно, замещенное моноциклическое или полициклическое гетероциклическое кольцо (например, 5-14-членное кольцо). Используемое в данном документе полициклическое кольцо может включать в себя кольцевую систему, содержащую два кольца, конденсированных вместе посредством двух общих атомов, и кольцевую систему, содержащую два кольца, разделяющих между собой только один атом углерода, т.е. образующую спирокольцо. Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то кольцо, образованное как R_1 и R_2 , соединенные друг с другом, является моноциклическим, полициклическим или спирокольцом, которые являются насыщенными либо ненасыщенными, причем это может быть кольцо, предпочтительно выбранное из следующих структур:



где R^a представляет собой водород, гидроксиль, карбоксиль, карбамоиль, C_1 - C_{10} алкилсульфониламино, аминсульфониламино ($-NHSO_2NH_2$) или амин;

R^b представляет собой водород, карбоксиль или аминсульфонил и m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2.

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то указанная выше А может быть выбрана из следующих структур:



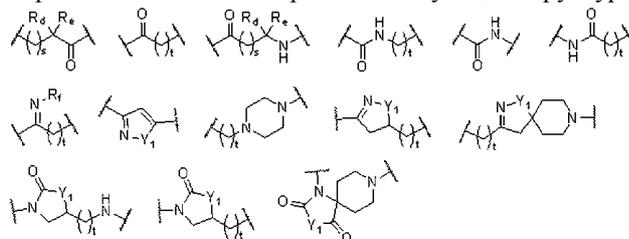
где R^c представляет собой C_1 - C_7 алкил или амин;

p равен целому числу от 0 до 5;

q и r , каждый независимо, равен целому числу от 1 до 5 и

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2 (например, 1).

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то указанная выше L может быть одинарной связью либо выбрана из следующих структур:



где R^d и R^e , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^f представляет собой гидроксиль, C_1 - C_7 алкокси или моно- или ди- C_1 - C_7 алкиламино;

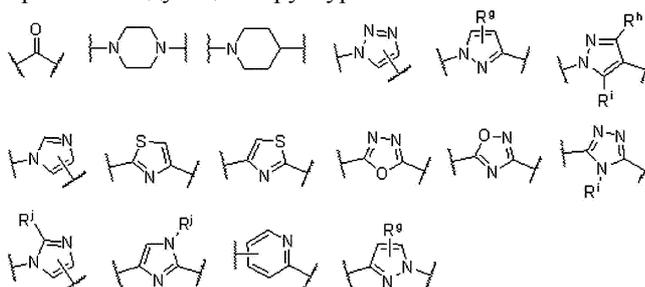
Y_1 представляет собой NR_{10} , O или S;

каждый R_{10} независимо представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

s равен целому числу от 0 до 3 и

t равен целому числу от 1 до 3.

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то указанная выше Q может быть выбрана из следующих структур:



где R^g представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^h представляет собой водород, гидрокси, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидрокси C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил, карбоксил, $-O(CH_2)_eR_{13}$, $-(CH_2)_fR_{14}$ или $-C(=O)R_{15}$, причем указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил из R^h может быть дополнительно замещен $NR_{11}R_{12}$ или карбоксилем;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R_{13} представляет собой C_6 - C_{12} арил, C_3 - C_9 гетероциклоалкил или карбоксил, причем указанный арил и гетероциклоалкил из R_{13} может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, которые выбраны из C_1 - C_7 алкила, галогензамещенного C_1 - C_7 алкила и карбоксила;

R_{14} и R_{15} , каждый независимо, представляет собой C_3 - C_9 гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть с одним кольцом, с конденсированными кольцами или со спирокольцом, которые являются насыщенными либо ненасыщенными, или CH_2 в кольце может быть замещено $C(=O)$, а указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из: галогена, C_1 - C_{10} алкила, галоген-замещенного C_1 - C_{10} алкила и C_6 - C_{12} арила;

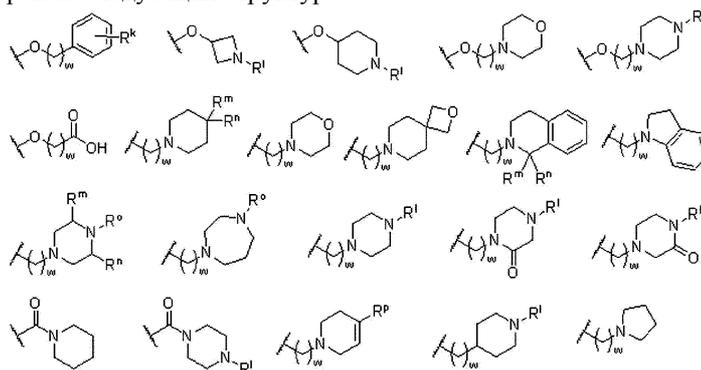
R^1 представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

R^j представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

e равен целому числу от 0 до 3 и

f равен целому числу от 0 до 3.

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то вышеупомянутый R^h более предпочтительно может представлять собой водород, гидрокси, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидрокси C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или карбоксил или может быть выбран из следующих структур:



где R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_7 циклоалкил.

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил или карбоксил;

R^m и R^n , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галоген или карбоксил;

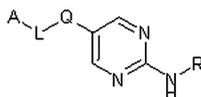
R^o представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^p представляет собой C_6 - C_{12} арил и

w равен целому числу от 0 до 3.

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то указанные соединения более предпочтительно могут быть представлены химической формулой 2.

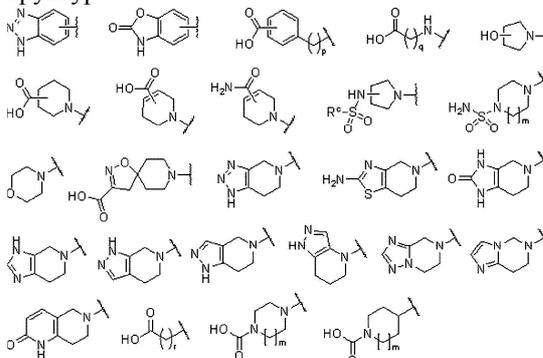
Химическая формула 2



где A, L, Q и R определены в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления изобретения в химической формуле 2 R представляет собой инданил (например, 2-инданил), галогензамещенный C₁-C₇ алкоксибензил или галогензамещенный C₆-C₁₂ арил C₅-C₇ циклоалкил;

A выбрана из следующих структур:



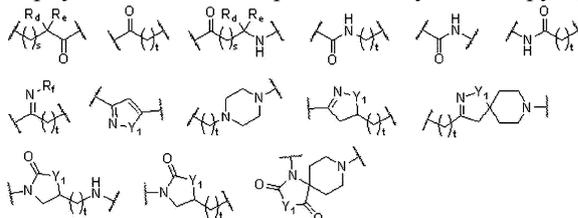
R^c представляет собой C₁-C₇ алкил или амино;

r равен целому числу от 0 до 5;

q и t каждый независимо равен целому числу от 1 до 5;

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2;

L представляет собой одинарную связь либо выбрана из следующих структур:



R^d и R^e, каждый независимо, представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R^f представляет собой гидроксильный, C₁-C₇ алкокси или моно- или ди-C₁-C₇ алкиламино;

Y₁ представляет собой NR₁₀, O или S;

каждый R₁₀ независимо представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

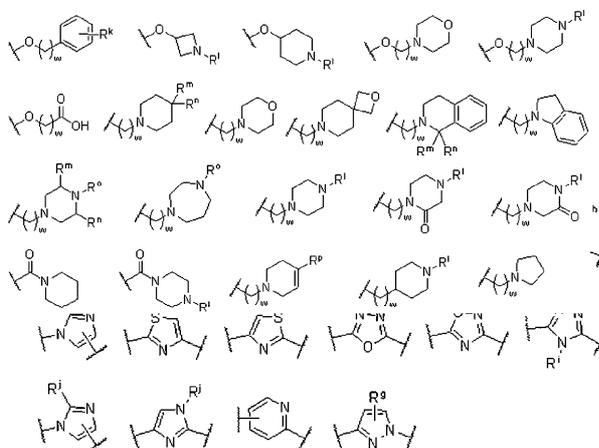
s равен целому числу от 0 до 3;

t равен целому числу от 1 до 3;

Q выбрана из следующих структур:

R^g представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R^h представляет собой водород, гидроксильный, NR₁₁R₁₂, C₁-C₇ алкокси, C₁-C₇ алкил, гидроксильный C₁-C₇ алкил, C₃-C₇ циклоалкил, C₆-C₁₂ арил, C₂-C₁₂ гетероарил или карбоксильный или выбран из следующих структур:



указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил из R^h дополнительно может быть замещен NR₁₁R₁₂ или карбоксильным;

Rⁱ представляет собой водород, C₁-C₇ алкил или галогензамещенный C₁-C₇ алкил;

R^j представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил или карбоксил;

R^m и R^n , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галоген или карбоксил;

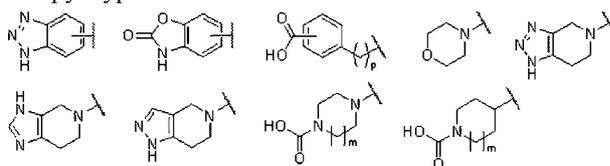
R^o представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^p представляет собой C_6 - C_{12} арил и

w равен целому числу от 0 до 3.

Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то более предпочтительно, чтобы указанный R представлял собой инданил (например, 2-инданил) или галогензамещенный C_1 - C_7 алкоксибензил;

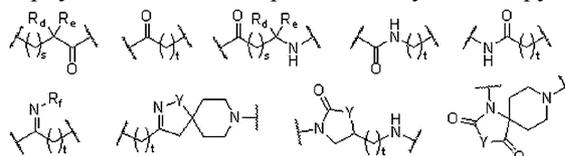
A выбрана из следующих структур:



p равен целому числу от 0 до 5;

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2;

L представляет собой одинарную связь либо выбрана из следующих структур:

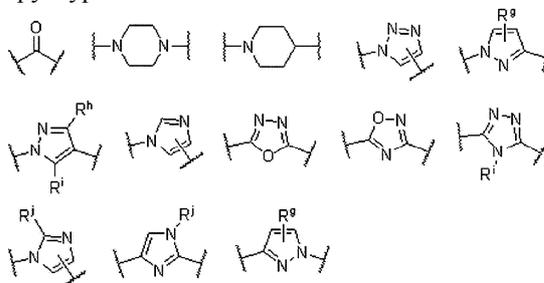


R^d и R^e , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

s равен целому числу от 0 до 3;

t равен целому числу от 1 до 3;

Q выбрана из следующих структур:

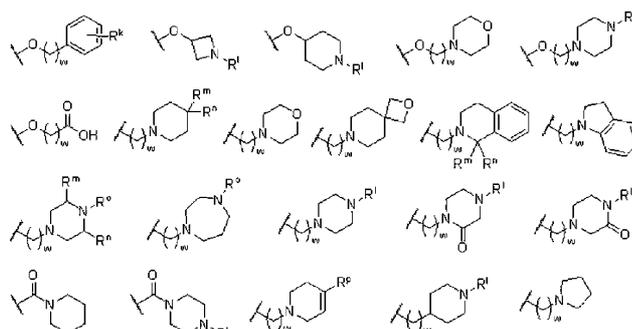


R^f представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^g представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

R^h представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

R^i представляет собой водород, гидроксильный, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидроксильный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или карбоксильный, или выбран из следующих структур:



R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил или карбоксил;

R^m и R^n , каждый независимо, представляет собой водород,

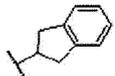
C_1 - C_7 алкил или галоген;

R^o представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

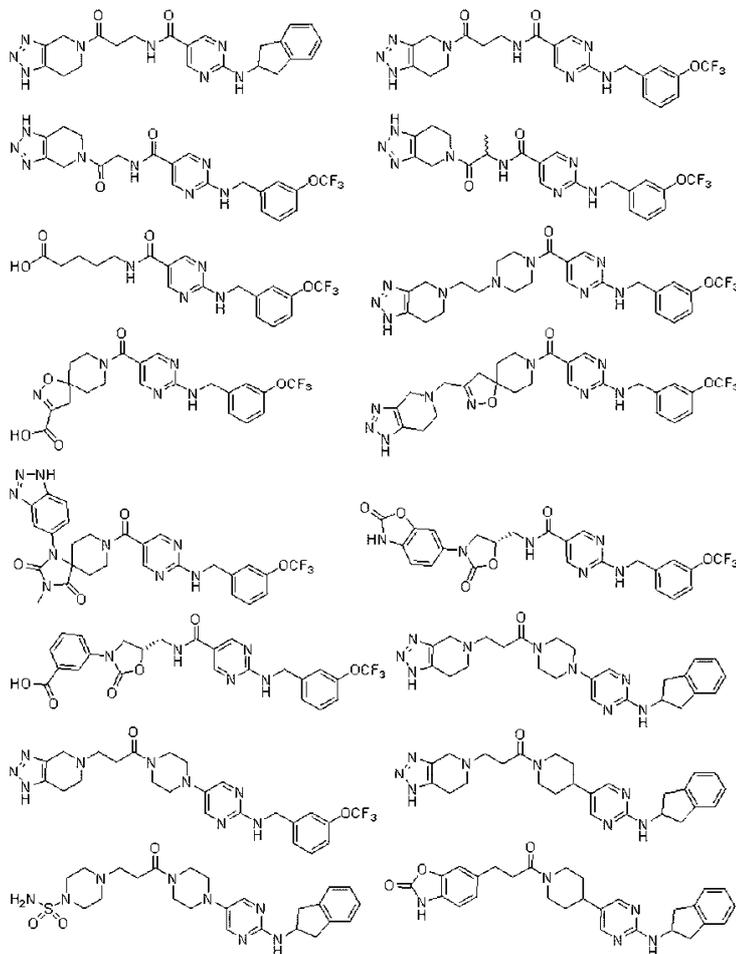
R^p представляет собой C_6 - C_{12} арил; и

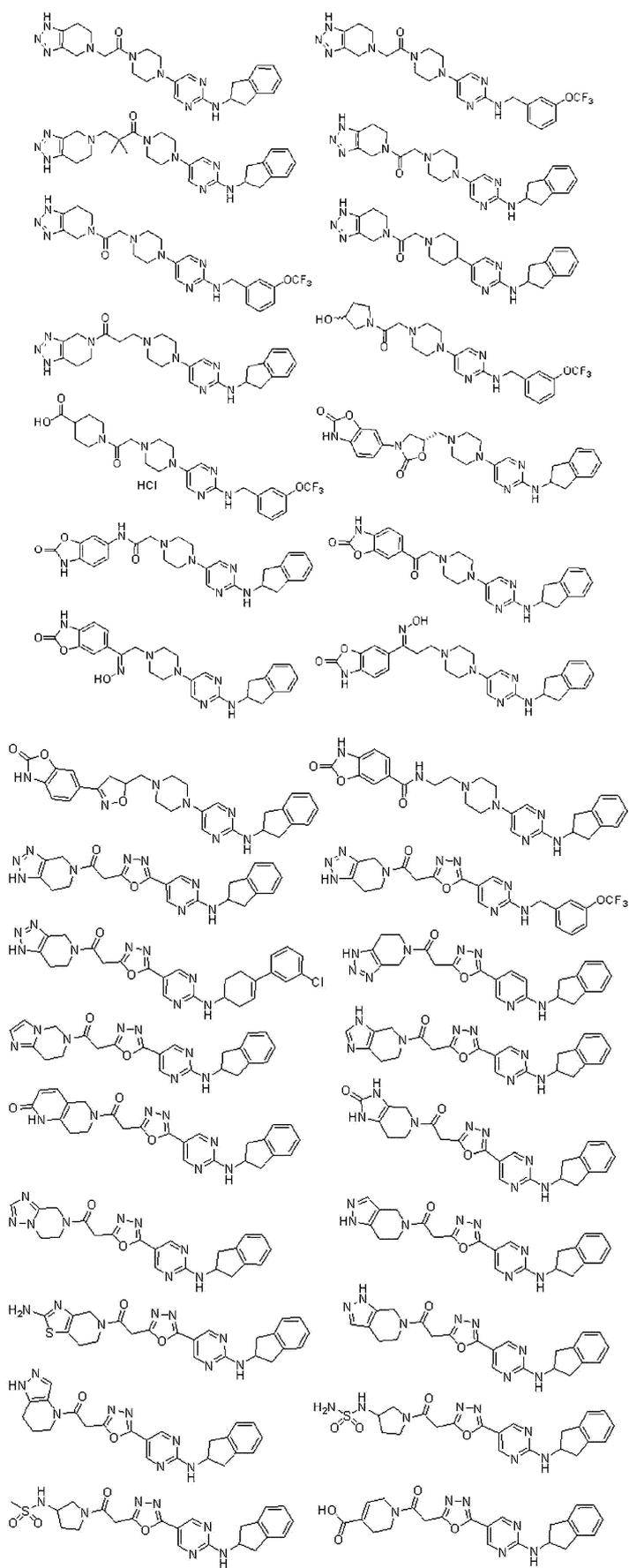
W может быть равен целому числу от 0 до 3.

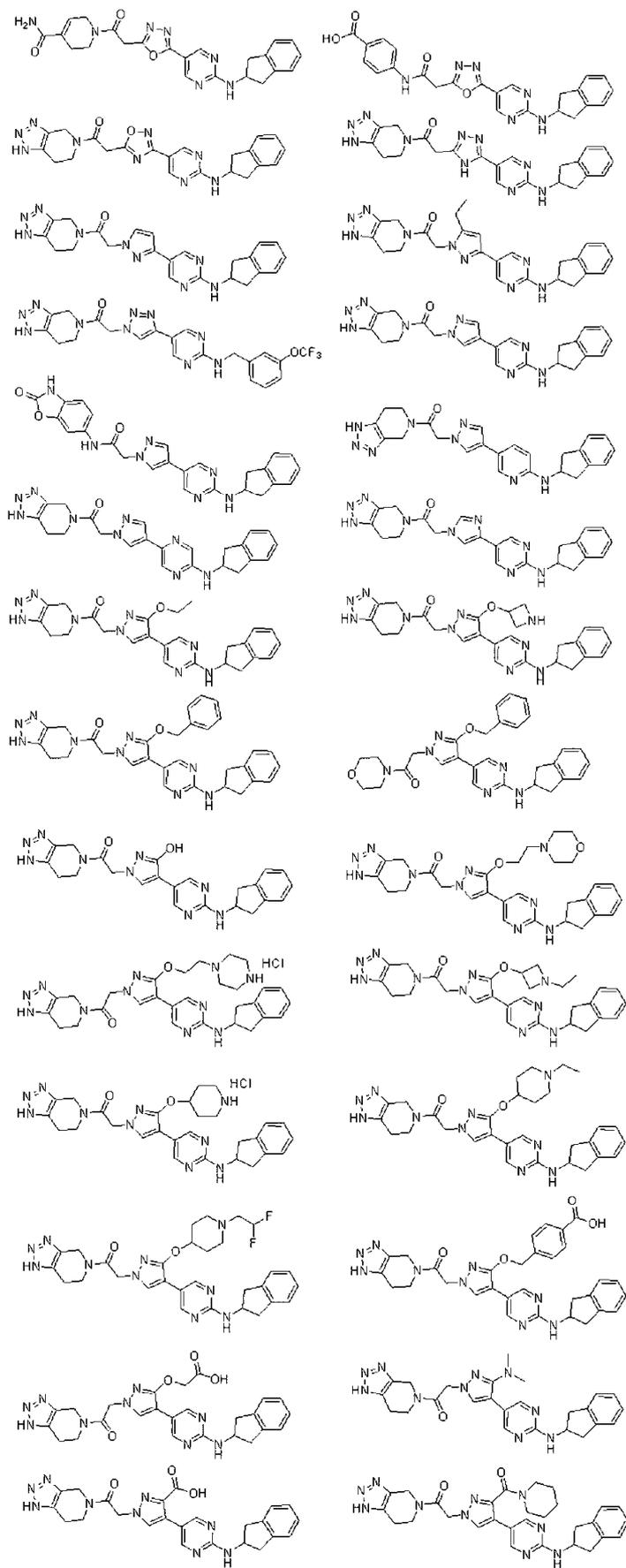
Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то более предпочтительно, чтобы указанный R представлял собой инданил, более предпочтительно 2-инданил, т.е.

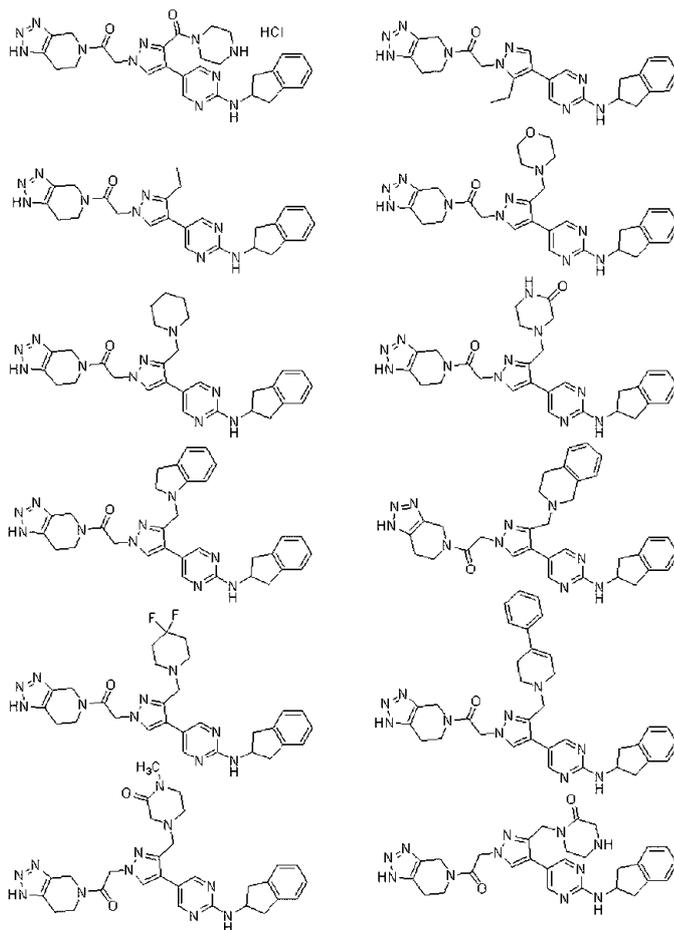


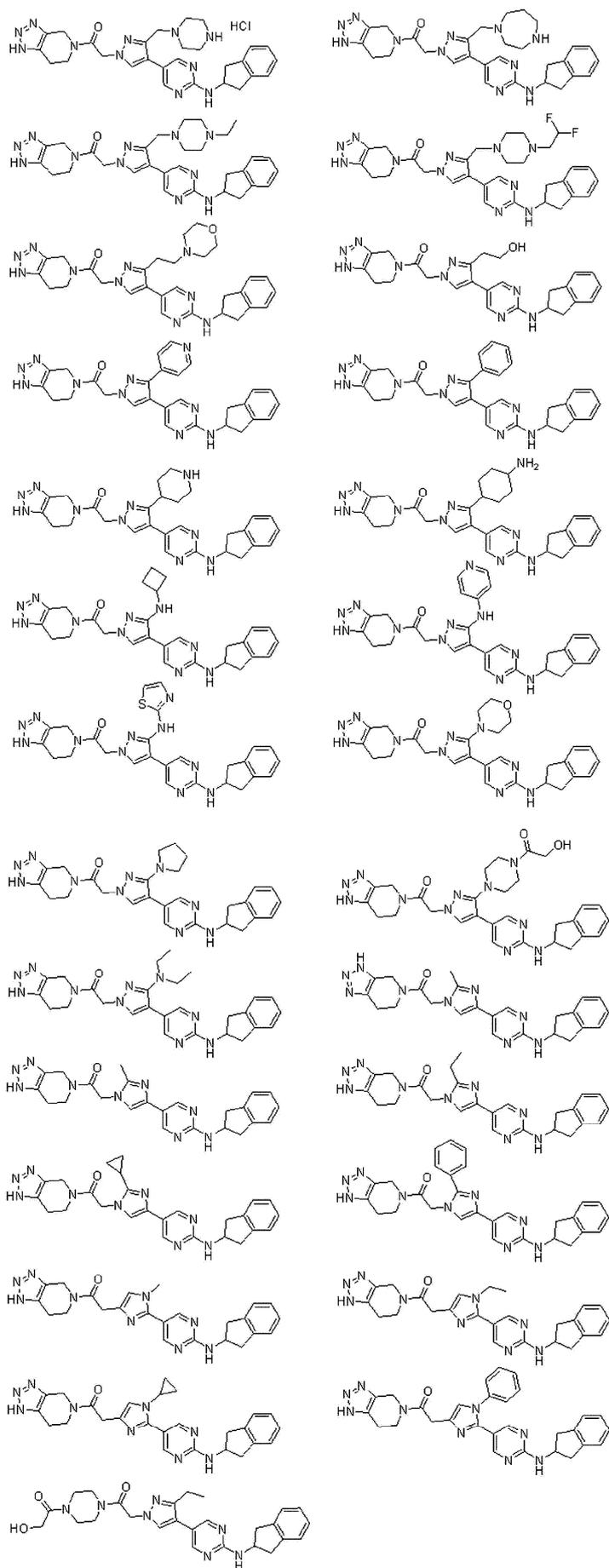
Что касается соединений в соответствии с одним из примеров по данному изобретению, то указанные соединения могут быть выбраны, в частности, из следующих структур, но не ограничиваться только ими:

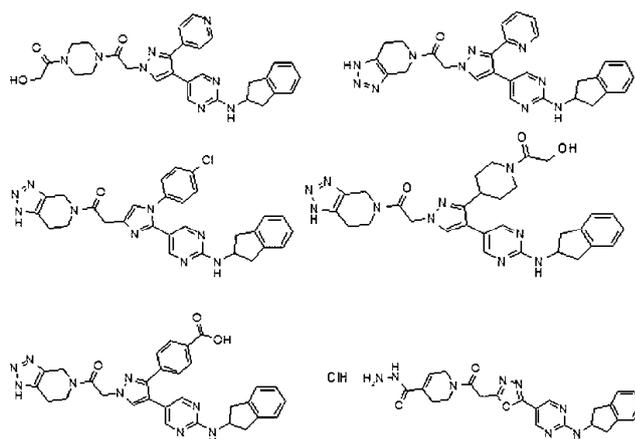












Поскольку соединения, представленные химической формулой 1 в соответствии с данным изобретением, могут быть использованы после того, как будут получены в форме пролекарства, гидрата, сольвата или фармацевтически приемлемой соли для улучшенной абсорбции *in vivo* или повышенной растворимости, указанное пролекарство, гидрат, сольват и фармацевтически приемлемая соль также включены в объем данного изобретения. Кроме того, поскольку соединения, представленные химической формулой 1, могут иметь хиральный атом углерода, то его стереоизомеры тоже присутствуют и эти стереоизомеры также включены в объем данного изобретения.

В соединениях общей формулы 1 атомы могут демонстрировать распространенность своих изотопов в природе или один или большее количество атомов могут быть искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим такое же атомное число, но с атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, преобладающих в природе изотопов. Подразумевается, что данное изобретение включает в себя все подходящие изотопные вариации соединений общей формулы 1. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают в себя протий (^1H) и дейтерий (^2H или D). Протий представляет собой преобладающий изотоп водорода, присутствующий в природе. Обогащение дейтерием может предоставить определенные терапевтические преимущества, например, при требованиях к увеличению периода полувыведения *in vivo* или к снижению дозировки или можно получить соединение, применимое в качестве стандарта для характеристики биологических образцов. Изотопно-обогащенные соединения в пределах общей формулы 1 могут быть получены без лишних экспериментов посредством обычных технологий, хорошо известных специалистам в данной области техники или способами, аналогичными описанным в схемах и примерах данного документа, с использованием соответствующих изотопно-обогащенных реагентов и/или промежуточных продуктов.

Специалисты в данной области техники подтвердили бы, что некоторые из соединений данного изобретения могут существовать в виде таутомеров. Для целей данного изобретения ссылка на соединение формулы 1 является ссылкой на соединение как таковое или на любой из его таутомеров как таковой или на смеси двух или большего количества таутомеров.

Согласно данному изобретению также предложен способ получения соединений химической формулы 1.

В качестве способа получения соединений химической формулы 1 примером служат схемы реакций 1-11, но способ получения соединений химической формулы 1 согласно данному изобретению не ограничивается приведенными ниже способами получения. Приведенные ниже схемы реакций 1-11 являются только пояснительными примерами, и очевидно, что в зависимости от конкретного заместителя они могут быть легко модифицированы специалистом в данной области техники.

Схема реакции 1

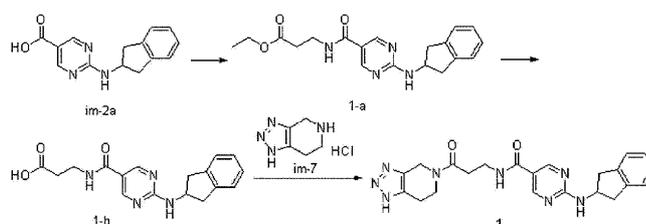


Схема реакции 2

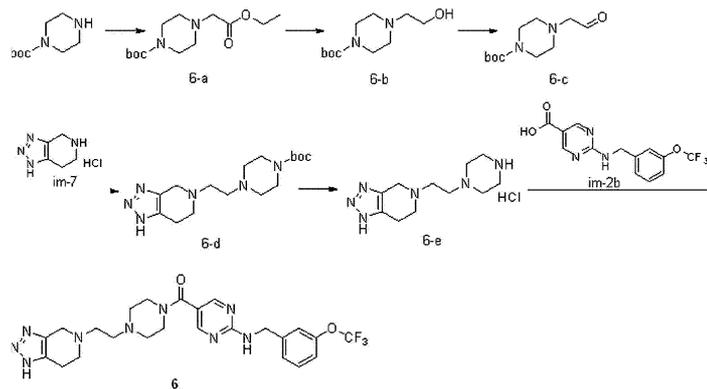


Схема реакции 3

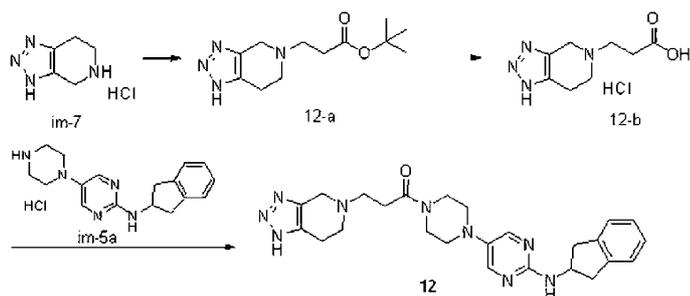


Схема реакции 4

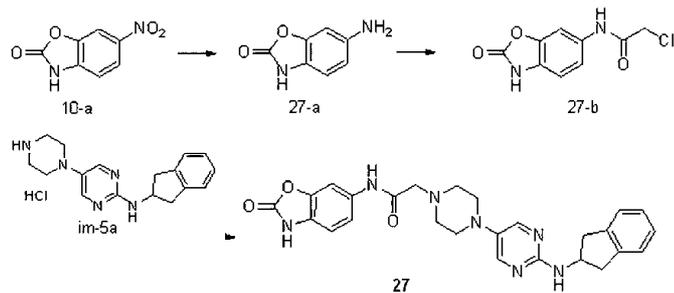


Схема реакции 5

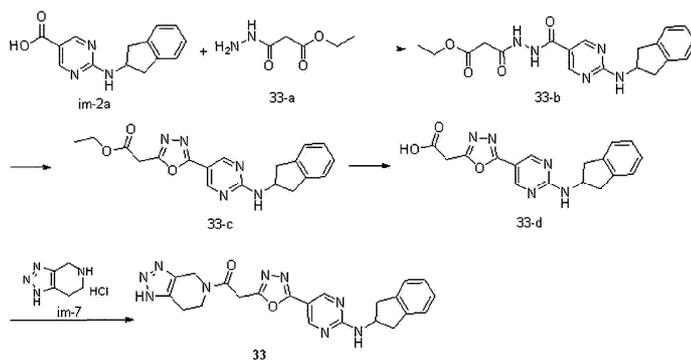


Схема реакции 6

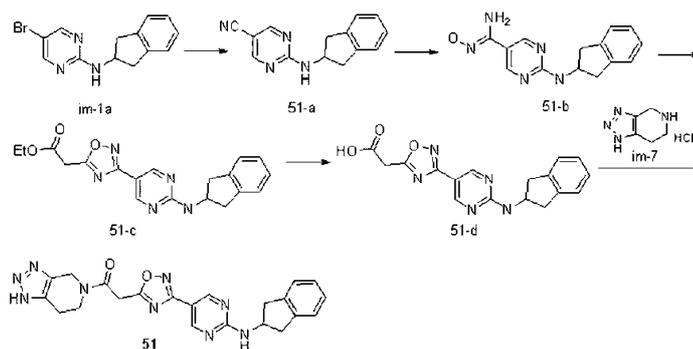


Схема реакции 7

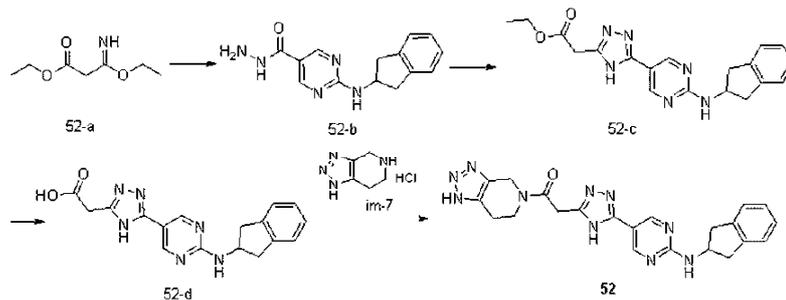


Схема реакции 8

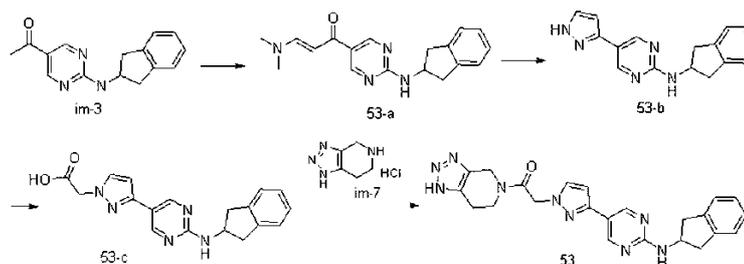


Схема реакции 9

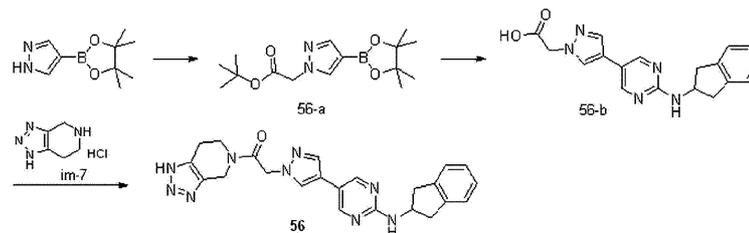


Схема реакции 10

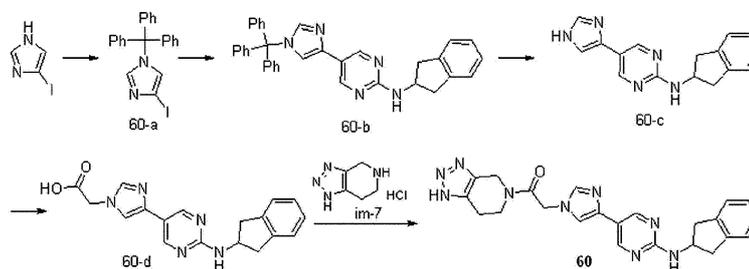
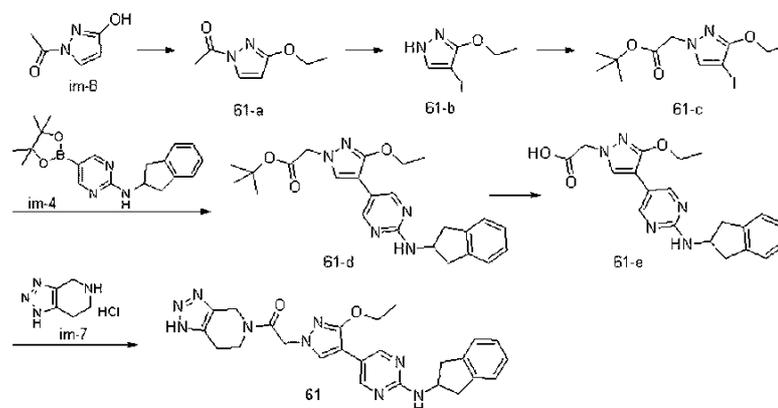


Схема реакции 11



В результате биохимических и фармакологических испытаний было обнаружено, что соединения химической формулы 1 в соответствии с данным изобретением обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении АТХ, а также одновременно снижают концентрацию LPA и, таким образом, они могут демонстрировать терапевтическую и профилактическую эффективность для состояний или расстройств, вызванных активацией АТХ или повышенной концентрацией LPA.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения, которое не вызывает серьезного раздражения организма, в который вводится соединение, и не ухудшает биологическую актив-

ность и физические свойства указанного соединения. Термины "гидрат", "сольват", "изомер" и "пролекарство" также означают то же, что определено в данном документе. Фармацевтически приемлемая соль включает в себя фармацевтически приемлемые, анионсодержащие нетоксичные кислотные аддитивные соли, образованные кислотами, например, неорганическими кислотами, например, соляной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, бромистоводородной кислотой, йодистоводородной кислотой и т.п., органическими карбоновыми кислотами, например винной кислотой, муравьиной кислотой, лимонной кислотой, уксусной кислотой, трихлоруксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, глюконовой кислотой, бензойной кислотой, молочной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, салициловой кислотой и т.п. и сульфоновыми кислотами, например метансульфоновой кислотой, этансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п. Примеры фармацевтически приемлемой соли карбоновой кислоты включают в себя соли металлов или соли щелочноземельных металлов: лития, натрия, калия, кальция, магния и т.п., соли аминокислот, например лизина, аргинина, гуанидина и т.п., и органические соли, например, дициклогексиламин, N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, диэтанолламин, холин, триэтиламин и т.п. Соединение химической формулы 1 может быть превращено в его соль с использованием обычного способа.

Термин "гидрат" относится к соединению согласно данному изобретению или к его соли, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной с ним силой нековалентного межмолекулярного взаимодействия.

Термин "сольват" относится к соединению в соответствии с данным изобретением или к его соли, содержащему стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного с ним силой нековалентного межмолекулярного взаимодействия. В этом отношении предпочтительными растворителями могут быть летучие растворители, нетоксичные растворители и/или растворители, которые являются подходящими для введения людям.

Термин "изомер" относится к соединению в соответствии с данным изобретением или к его соли, имеющему такую же химическую или молекулярную формулу, но отличающемуся по своей структуре или стехиометрии. Такие изомеры включают в себя структурные изомеры, например, таутомеры и т.п., R или S изомеры, имеющие асимметричный углеродный центр, и стереоизомеры, например геометрические изомеры (транс и цис) и т.п. Все указанные изомеры и их смеси также включены в объем данного изобретения.

Термин "пролекарство" относится к веществу, которое в живом организме превращается в исходное лекарственное вещество.

В некоторых случаях пролекарства часто используют из-за более легкого введения, чем исходное лекарственное вещество. Например, пролекарства имеют биодоступность при пероральном введении, которую не имеют исходные лекарственные вещества. Кроме того, пролекарство может иметь улучшенную растворимость в фармацевтической композиции по сравнению с исходным лекарственным веществом. Например, в живом организме пролекарство может быть гидролизуемым сложным эфиром соединения в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемой солью. В качестве другого примера, пролекарство может быть коротким пептидом (полиаминокислотой) с соединенной с ним кислотной группой, которая метаболизируется таким образом, что пептид открывает активный центр.

Другие термины, используемые в данном документе, могут быть интерпретированы как общепринятые в области техники, к которой относится данное изобретение.

В данной области техники известны различные виды пролекарств и может быть сделана ссылка на следующие публикации, например: а) публикация [Design of Prodrugs, под редакцией Н. Bundgaard, (Elsevier, 1985) и Methods in Enzymology, Том 42, стр. 309-396, под редакцией К. Widder, и соавт. (Academic press, 1985)]; б) публикация [A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и Н. Bundgaard, глава 5 "Design and Application of Prodrugs", от Н. Bundgaard стр. 113-191 (1991)]; в) публикация [Н. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; д) публикация [Н. Bundgaard и соавт., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; и е) публикация [N. Kakeya и соавт., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)].

Такое пролекарство преимущественно используется при относительно низкой растворимости или низкой поглотительной способности. Превращение в пролекарства может приводить к улучшению всасывания, распределения, метаболизма и выведения (ADME) и PK (фармакокинетического) профиля, кроме того, для увеличения растворимости и всасывания.

Кроме того, согласно данному изобретению предложена композиция ингибитора АТХ, содержащая в качестве эффективного ингредиента соединение вышеуказанной химической формулы 1 или его пролекарство, его гидрат, его сольват, его изомер или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, согласно данному изобретению предложена фармацевтическая композиция для профилактики или лечения расстройства, связанного с активностью аутоксина, содержащая в качестве эффективного ингредиента соединение вышеуказанной химической формулы 1 или его пролекарство, его гидрат, его сольват, его изомер или его фармацевтически приемлемую соль, а также дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или комбинацию вышеука-

занных.

Как описано выше, соединение вышеуказанной химической формулы 1, его пролекарство, его сольват, его стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль обладает очень высокой ингибирующей активностью в отношении АТХ, а также одновременно ингибирует выработку LPA и, таким образом, фармацевтическая композиция, содержащая их в качестве эффективного ингредиента, может быть использована, без каких-либо побочных эффектов, в качестве эффективного терапевтического средства и профилактического средства при расстройстве, активируемом посредством АТХ, например, при патологии почек, при заболевании печени, при воспалительном заболевании, при расстройстве нервной системы, при заболевании органов дыхательной системы, при сосудистом и сердечно-сосудистом заболевании, при фиброзном заболевании, при раке, при расстройствах зрения, при метаболических состояниях, при холестатической и других формах хронического зуда или при остром или хроническом отторжении трансплантатов.

Сердечно-сосудистые заболевания включают в себя, но не ограничиваются только ими: острый коронарный синдром, ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, артериальную и легочную гипертензию, аритмию сердца, например, фибрилляцию предсердий, инсульт и другие повреждения сосудов.

Рак включает в себя, но не ограничивается только ими рак молочной железы, рак яичников, рак легких, рак предстательной железы, мезотелиому, глиому, карциному печени и рак желудка.

Патология почек включает в себя, но не ограничивается только ими острую почечную недостаточность и хроническое заболевание почек с или без протеинурии (включающее в себя терминальную стадию хронической почечной недостаточности (ТХПН)). Более подробно, патология почек включает в себя снижение клиренса креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурию, альбуминурию и протеинурию, гломерулосклероз с расширением сетчатой мезангиальной матрицы с или без значительной гиперцеллюлярности (в частности, при диабетической нефропатии и амилоидозе), фокальный тромбоз клубочковых капилляров (в частности, тромботические микроангиопатии), глобальный фибриноидный некроз, ишемические поражения, злокачественный нефросклероз (например, ишемическую ретракцию, снижение почечного кровотока и почечную артериопатию), набухание и пролиферацию внутрикапиллярных (эндотелиальных и мезангиальных) и/или внекапиллярных клеток (серповидных отростков), как при гломерулярном нефрите, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефропатию IgA-типа, васкулиты/системные заболевания, а также острое и хроническое отторжение трансплантата почки.

В соответствии с одним из примеров по данному изобретению, патология почек выбрана из группы, состоящей из острой почечной недостаточности, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, острого отторжения трансплантата почки и хронической нефропатии аллографта.

Заболевание печени включает в себя, но не ограничивается только ими: цирроз печени, застойную гепатопатию, холестатическое заболевание печени, включая кожный зуд, неалкогольный стеатогепатит и острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

В соответствии с одним из примеров по данному изобретению, заболевание печени представляет собой острое и хроническое отторжение трансплантата печени.

Воспалительное заболевание включает в себя, но не ограничивается только этим атопический дерматит, артрит, остеоартрит, рассеянный склероз, системную эритематозную волчанку, а также воспалительные заболевания дыхательных путей, например, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) или хроническую бронхиальную астму.

В соответствии с одним из примеров по данному изобретению, воспалительное заболевание выбрано из: артрита, атопического дерматита и астмы.

Расстройство нервной системы включает в себя, но не ограничивается только ими нейропатическую боль, шизофрению, нейровоспаление (например, астроглиоз), периферические и/или вегетативные (диабетические) нейропатии и т.п.

В соответствии с одним из примеров по данному изобретению, расстройство нервной системы представляет собой нейропатическую боль.

Заболевание органов дыхательной системы включает в себя, но не ограничивается только этим: другие диффузные паренхиматозные заболевания легких различной этиологии, включая ятрогенный медуллярный фиброз, спровоцированный на производстве и/или окружающей средой фиброз, системные заболевания и васкулиты, гранулематозные болезни (саркоидоз, аллергический альвеолит), коллагеноз сосудов, альвеолярный протеиноз, гранулематоз клеток Лангерганса, лимфангиолемиомиоматоз, наследственные болезни (синдром Германского-Пудлака, туберозный склероз, нейрофиброматоз, нарушения обмена веществ, наследственное интерстициальное заболевание легких), индуцированный излучением фиброз, силикоз, индуцированный асбестом легочный фиброз или респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ).

Фиброзное заболевание включает в себя, но не ограничивается только ими: миокардиальный и сосудистый фиброз, фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких, фиброз кожи, склеродермию и инкапсулирующий перитонит. Кроме того, фиброзным заболеванием является почечный тубулоинтерстициальный фиброз или гломерулосклероз или неалкогольный стеатоз печени, фиброз печени, цирроз печени

или идиопатический легочный фиброз.

В соответствии с одним из примеров по данному изобретению, фиброзное заболевание выбрано из инкапсулирующего перитонита, идиопатического легочного фиброза, неалкогольного стеатоза печени, фиброза печени и цирроза печени.

Расстройство зрения включает в себя, но не ограничивается только ими: пролиферативную и непролиферативную (диабетическую) ретинопатию, сухую и мокрую возрастную макулярную дегенерацию (ВДМ), макулярный отек, окклюзию центральной артерии/венозную окклюзию, травматическое повреждение, глаукому и т.п.

Термин "фармацевтическая композиция" означает смесь соединения согласно данному изобретению с другими химическими компонентами, например, с разбавителем или с носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в живой организм. Для введения соединений существуют различные техники. Примеры различных техник введения включают в себя, но не ограничиваются только ими: пероральное введение, инъекции, аэрозольное введение, парентеральное введение и местное введение. Фармацевтическая композиция может быть получена посредством реакции с кислотой, например, с соляной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой, фосфорной кислотой, метансульфоновой кислотой, *p*-толуолсульфоновой кислотой, салициловой кислотой или т.п.

Термин "терапевтически эффективное количество" означает эффективное количество активного ингредиента соединения для введения, чтобы облегчить или уменьшить один или большее количество симптомов расстройств, подвергаемых лечению композицией, или для замедления инициации клинических маркеров или симптомов заболеваний, нуждающихся в профилактике. Следовательно, терапевтически эффективное количество означает количество, которое имеет результат воздействия, состоящий в: (1) обратном прогрессировании расстройств, (2) ингибировании дальнейшего прогрессирования нарушений до некоторой степени, и/или (3) уменьшении до некоторой степени (предпочтительно, устранении) одного или большего количества симптомов, относящихся к расстройствам. Терапевтически эффективное количество может быть экспериментально определено посредством экспериментального исследования соединения в известной модельной системе *in vivo* и *in vitro* для расстройств, нуждающихся в лечении.

Термин "носитель" определяется как соединение, которое облегчает доставку соединения в клетки или ткани. Например, диметилсульфоксид (DMSO) является широко используемым носителем, который облегчает внесение многих органических соединений в клетки или ткани живого организма.

Термин "разбавитель" определяется как соединение, которое стабилизирует биологически активную форму целевого соединения и разведено в воде, используемой для растворения соединения. В качестве разбавителей в данной области техники используют соли, растворенные в буферных растворах. Широко используемый буферный раствор представляет собой забуференный фосфатом физиологический раствор, поскольку он имитирует состояние солевого раствора человека. Буферные соли могут регулировать pH раствора при низких концентрациях и поэтому буферный разбавитель редко модифицирует биологическую активность соединения.

Соединения, используемые в данном документе, могут быть введены пациенту в чистом виде или могут быть введены пациенту в виде фармацевтической композиции, полученной посредством смешивания соединения с другими активными ингредиентами или с соответствующим носителем или эксципиентом в качестве комбинированной терапии. Методики разработки рецептуры и введения соединения по данной заявке можно найти в "Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Publishing Co., Easton, PA, 18-е издание, 1990 г.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению может быть получена известным способом, например, обычным смешиванием, растворением, грануляцией, дражированием, растированием, эмульгированием, включением в желатиновую капсулу, улавливанием или лиофилизацией.

Следовательно, фармацевтические композиции для использования в соответствии с данным изобретением могут быть получены обычным способом с использованием одного или большего количества фармацевтически приемлемых носителей, включающих в себя эксципиенты или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активных соединений в составы для фармацевтического применения. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Могут быть использованы любые подходящие хорошо известные методики, носители и эксципиенты, что понятно в данной области техники, например, в публикации Remington's Pharmaceutical Sciences, описанной выше. Может быть разработан состав с соединением *m* химической формулы 1 в соответствии с данным изобретением для препарата для инъекций, препарата для перорального введения или т.п. согласно предполагаемому применению.

Для инъекций может быть разработан состав с ингредиентами по данному изобретению с жидким раствором, предпочтительно с физиологически приемлемым буфером, например с раствором Ханка, раствором Рингера или с забуференным физиологическим раствором. Для чрезслизистого введения в составе используются неинвазивные агенты, подходящие для барьера, через который проходят ингредиенты. Такие неинвазивные агенты хорошо известны в данной области техники.

Для перорального введения может быть разработан состав из соединений посредством комбинирования активных соединений с терапевтически приемлемыми носителями, известными в данной области техники. Такие носители позволяют разработать состав с соединениями по данному изобретению в виде

таблеток, пилюль, порошков, гранул, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, суспензий, взвесей и т.п. Предпочтительными являются капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы и, в частности, могут быть использованы капсулы и таблетки. Таблетки и пилюли предпочтительно могут быть приготовлены с кишечнорастворимыми покрытиями. Фармацевтические препараты для перорального применения могут быть получены посредством смешивания одного или большего количества эксципиентов с одним или большим количеством соединений по данному изобретению, необязательно, с размалыванием полученной смеси и переработкой смеси гранул, после добавления подходящих вспомогательных веществ, при желании, для получения таблеток или внутренней части драже. Подходящие эксципиенты включают в себя, в частности, наполнители, например, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; материалы на основе целлюлозы, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовую камедь, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон (PVP). При желании могут быть добавлены вещества для улучшения распадаемости таблеток, например поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, например, альгинат натрия, скользящие вещества, например стеарат магния, и носители, например, связывающие вещества и т.п.

Фармацевтические препараты, которые могут быть введены перорально, включают в себя твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и смягчителя, например, гликоля или сорбита. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, например, лактозой, связывающее вещество, например, крахмал, и/или скользящее вещество, например, тальк или стеарат магния. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или диспергированы в подходящих жидкостях, например, в жирных маслах, жидком парафине или жидком полиэтиленгликоле. Кроме того, в состав могут быть включены стабилизаторы. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, которые являются подходящими для такого введения.

Может быть разработан состав соединений для парентерального введения посредством инъекции, например, посредством внутривенного струйного введения или капельного внутривенного вливания. Составы для инъекции могут быть предложены в лекарственной форме с однократной дозировкой, например, в ампулах или в многодозных контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать агенты для состава, например, суспендирующее вещество, стабилизирующее вещество и/или диспергирующее вещество.

Кроме того, они могут быть в виде сухого порошка, который используется после растворения в стерильной апиrogenной воде.

Может быть разработан состав соединений в виде суппозиторий, содержащих обычные суппозиторные основы, например масло какао или другие глицериды, или в виде композиций для ректального введения, например, в виде микроклизмы с удержанием.

Фармацевтические композиции, которые являются подходящими для использования в данном изобретении, включают в себя композиции, в которых активные ингредиенты содержатся в количестве, эффективном для достижения намеченной цели. Более конкретно, терапевтически эффективное количество означает количество соединения, эффективное для продления срока существования подлежащего лечению субъекта или для предотвращения, уменьшения или устранения симптомов расстройств. Определение терапевтически эффективного количества может быть в границах возможностей обычного специалиста в данной области техники, в частности, с точки зрения подробного описания, предложенного в данном документе.

Если состав разработан в лекарственной форме с однократной дозировкой, то соединение химической формулы 1 в виде активного ингредиента содержится предпочтительно в однократной дозировке, составляющей приблизительно от 0,1 до 1000 мг. Дозировка соединения химической формулы 1 определяется в соответствии с назначением врачей в зависимости от факторов, например, массы тела и возраста пациентов, а также специфических характеристик и тяжести заболеваний. Однако дозировка, требуемая для лечения взрослых, может быть введена от одного до трех раз в день в зависимости от частоты и интенсивности введения, причем дозировка одного введения, как правило, находится в диапазоне от около 1 до около 1000 мг. При введении взрослым внутримышечно либо внутривенно введение может быть отдельно сделано от одного до трех раз в день, и было бы достаточно, чтобы в целом одна дозировка составляла от около 1 до около 1000 мг. Однако, для некоторых пациентов предпочтительной может быть более высокая ежедневная дозировка.

Фармацевтическая композиция по данному изобретению ингибирует активность АТХ. В соответствии с данным изобретением, соединения вышеуказанной химической формулы 1 могут ингибировать активность АТХ, которая является основным регулятором превращения LPC в LPA.

Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) у субъекта, нуждающегося в этом,

включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества любого одного из соединений по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

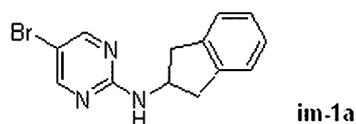
Способ лечения заболевания или расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества любого одного из соединений по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Способ ингибирования аутоксина у субъекта, нуждающегося в этом, включает в себя введение субъекту эффективного количества любого одного из соединений по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

Субъектом является испытуемый человек.

Далее данное изобретение описано более подробно со ссылкой на предпочтительные примеры. Однако, эти примеры предложены только для иллюстрации данного изобретения и не должны толковаться как ограничивающие объем данного изобретения в каком-либо смысле, причем объем данного изобретения определяется только формулой изобретения, которая будет описана позднее.

Пример получения 1-1. Получение 5-бром-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение im-1a)

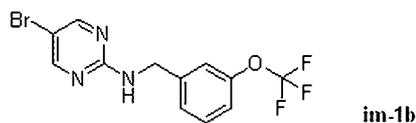


5-Бром-2-хлорпиримидин (2,0 г, 10,3 ммоль), 2-аминоиндан (1,6 мл, 12,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4,5 мл, 25,8 ммоль) растворили в этаноле (10 мл) и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры, а образовавшееся твердое вещество отфильтровали, промыли этанолом (20 мл) и высушили с получением указанного в заголовке соединения im-1a в виде бежевого твердого вещества (2,2 г, 72%).

MS m/z (MS масс-спектрокопия, m-масса частицы, z-заряд частицы): 291 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,40 (s, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,22-7,13 (т, 4H), 4,56-4,51 (т, 1H), 3,23 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H)

Пример получения 1-2. Получение 5-бром-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}пиримидин-2-амин (соединение im-1b)

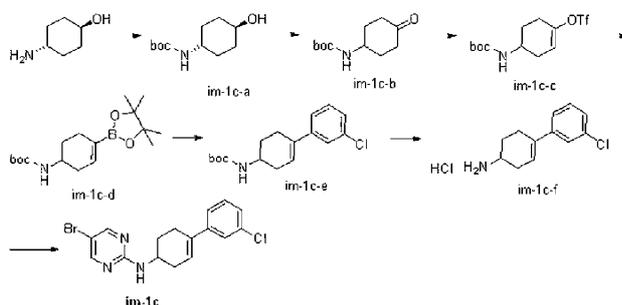


За исключением того, что вместо 2-аминоиндана используют 3-трифторметоксибензиламин, реакцию проводят таким же образом, как в примере получения 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1b в виде светло-коричневой жидкости.

MS m/z: 349 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,39 (s, 2H), 8,11 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,52 (d, 2H)

Пример получения 1-3. Получение 5-бром-N-[4-(3-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]пиримидин-2-амин (соединение im-1c)



Стадия 1. Получение трет-бутил N-(4-гидроксициклогексил)карбамата (соединение im-1c-a)

После растворения (1R,4R)-4-аминоциклогексан-1-ола (15,0 г, 0,13 моль) в метилхлориде (250 мл) к нему при 0°C при перемешивании медленно по очереди добавили по каплям ди-tert-бутилдикарбонат (25,6 г, 0,12 моль), разведенный в метилхлориде (100 мл), и триэтиламин (45,4 мл, 0,33 моль), с последующим перемешиванием в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили дистиллированной водой (300 мл) и перемешивали в течение 10 мин для прекращения реакции, с последующей экстракцией метилхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-a в виде розового твердого вещества (24,5 г, 97%).

MS m/z: 216 [M+1]⁺

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 4,35 (br, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 1,99 (t, 4H), 1,48-1,31 (m, 12H), 1,21-1,10 (m, 2H).

Стадия 2. Получение трет-бутил N-(4-оксоциклогексил)карбамата (соединение im-1c-b)

К раствору оксалилхлорида (11,8 мл, 0,14 моль) в метиленхлориде (100 мл) при -78°C в потоке азота по очереди добавили по каплям диметилсульфоксид (19,8 мл, 0,28 моль), разведенный в метиленхлориде (100 мл), и соединение im-1c-a (20 г, 0,093 моль), разведенное в метиленхлориде (300 мл). После добавления дополнительного метиленхлорида (300 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После добавления по каплям триэтиламина (64,7 мл, 0,46 моль) реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После перемешивания в течение дополнительных 2 ч, пока температура постепенно не повысилась до комнатной температуры, реакцию прекратили посредством добавления дистиллированной воды (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом, а органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обработали н-гексаном с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали и промыли н-гексаном, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-b в виде светлоричневого твердого вещества в количественном соотношении (20,5 г).

MS m/z: 214 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 4,51 (br, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,36-2,48 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 3. Получение трет-бутил N-[4-(трифторметансульфонилокси)циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (соединение im-1c-c)

Соединение im-1c-b (5,0 г, 0,023 моль), которое было получено как приведено выше (на Стадии 2) растворили в 250 мл безводного тетрагидрофурана. После охлаждения до -78°C и при перемешивании в потоке азота, к нему по каплям добавили 1 М раствор калий бис(триметилсилил)амида в тетрагидрофуране (35 мл, 0,035 ммоль). Через 20 мин к нему по каплям добавили раствор N-фенил бис(трифторметансульфонамида) (16,7 г, 0,047 моль), разведенный в безводном тетрагидрофуране (50 мл), с последующим перемешиванием в течение 2 ч.

После повышения температуры до комнатной температуры реакцию прекратили посредством добавления дистиллированной воды (200 мл) с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-c (4,5 г, 56%).

MS m/z: 346 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 5,70 (s, 1H), 4,51 (br, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,60-2,34 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4. Получение трет-бутил N-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (соединение im-1c-d)

Смесь соединения im-1c-c (6,5 г, 0,019 моль), бис(пинаколят)диборона (5,7 г, 0,023 моль), ацетата калия (5,5 г, 0,056 моль) и [1,1'-бис(дифенилфосфин)ферроцен]дихлорпалладия (II) (4,6 г, 5,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (120 мл) перемешивали в течение 9 ч при 90°C в потоке азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры. Нерастворимую массу удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат экстрагировали этилацетатом и дистиллированной водой. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-d в виде белого твердого вещества (4,9 г, 81%). MS m/z: 324 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 6,46 (s, 1H), 4,52 (br, 1H), 3,77 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H), 1,54-1,41 (m, 10H), 1,26 (s, 12H)

Стадия 5. Получение трет-бутил N-[4-(3-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]карбамата (соединение im-1c-e)

К раствору соединения im-1c-d (4,9 г, 0,015 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) по очереди добавили 3-хлорйодбензол (3,3 г, 0,014 ммоль), карбонат цезия (13,6 г, 0,042 моль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (1,61 г, 1,39 ммоль). Также добавили дистиллированную воду (15 мл) и 1,4-диоксан (50 мл) и полученный раствор перемешивали в течение 5 ч при 100°C в потоке азота. После завершения реакции температуру снизили до комнатной температуры. Нерастворимую массу удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат экстрагировали этилацетатом и дистиллированной водой.

Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-e в виде желтого твердого вещества (4,1 г, 98%).

MS m/z: 308 $[\text{M}+1]^+$

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,35 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,04 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,64-2,45 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 6. Соль 4-(3-Хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-амингидрохлорида (соединение im-1c-f)

К раствору соединения im-1c-e (4,1 г, 0,013 ммоль) в метилхлориде (30 мл) при 0°C добавили 4 н. раствор хлорида водорода в диоксане (30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции при пониженном давлении удалили растворитель и добавили диэтиловый эфир с получением твердого вещества. Твердое вещество отфильтровали, промыли н-гексаном и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c-f в виде желтого твердого вещества (3,2 г, 96%).

MS m/z: 208 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (br, 3H), 7,45-7,30 (m, 4H), 6,14 (m, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 2,60-2,56 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 4H), 1,80-1,68 (m, 1H)

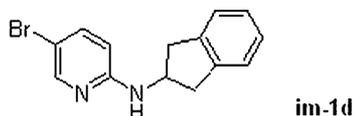
Стадия 7. Получение 5-бром-N-[4-(3-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]пиримидин-2-амин (соединение im-1c)

За исключением того, что вместо 2-аминоиндана используется соединение im-1c-f (3,2 г, 0,013 ммоль), реакцию провели так же, как в примере получения 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1c в виде бежевого твердого вещества (3,6 г, 77%).

MS m/z: 365 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,28 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 3H), 6,08 (m, 1H), 5,21-5,19 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 2,78-2,46 (m, 3H), 2,26-2,24 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 1H)

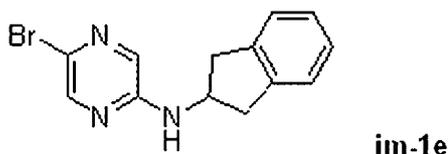
Пример получения 1-4. Получение 5-бром-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение im-1d)



Смесь 5-бром-2-фторпиримидина (1,3 г, 7,5 ммоль), 2-аминоиндана (1,0 г, 7,5 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) перемешивали в течение 10 ч при 140°C. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры, развели с 20 мл дистиллированной воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток перекристаллизовали с использованием метилхлорида и н-гексана, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1d в виде коричневого твердого вещества (0,8 г, 38%).

MS m/z: 290 [M+1]⁺

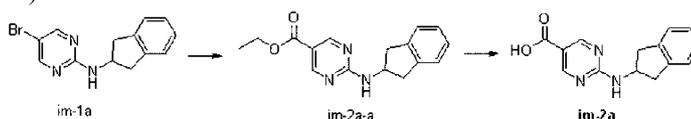
Пример получения 1-5. Получение 5-бром-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение im-1e)



2,5-Дибромпиримидин (1,0 г, 4,3 ммоль), 2-аминоиндан (0,6 г, 4,5 ммоль) и карбонат цезия (2,2 г, 6,7 ммоль) растворили в N,N-диметилформамиде (5 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан= 1 : 9 → 3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение im-1e в виде коричневого твердого вещества (124 мг, 10%).

MS m/z: 291 [M+1]⁺

Пример получения 2-1. Получение этил 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение im-2a)



Стадия 1. Получение этил 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилата (соединение im-2a-a)

К раствору интермедиата im-1a (5,0 г, 17,2 ммоль) в этаноле (30 мл) и N,N-диметилформамиде (3 мл) по очереди добавили ацетат палладия (II) (386 мг, 1,72 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,43 г, 2,58 ммоль) и триэтиламин (7,2 мл, 0,052 ммоль), причем реакционная смесь находилась в течение 16 ч при 75°C под давлением в одну атмосферу CO. После завершения реакции смесь охладил до ком-

натной температуры, развели дистиллированной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=2:8 → 5:5), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-2a-a* в виде желтого твердого вещества (4,1 г, 84%).

MS m/z: 284 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,80 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,70 (q, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,28 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,29 (t, 3H)

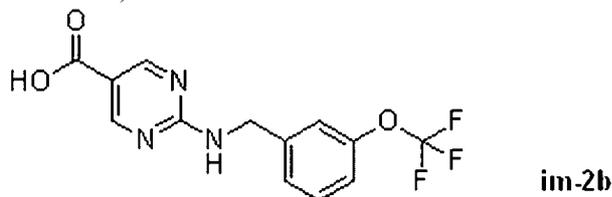
Стадия 2. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение *im-2a*)

К раствору соединения *im-2a-a* (2,5 г, 8,6 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) и дистиллированной воды (10 мл) добавили гидроксид лития (1,8 г, 0,043 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции к смеси добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже, с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-2a* в виде белого твердого вещества в количественном соотношении (2,2 г).

MS m/z: 256 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,77 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,27 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H)

Пример получения 2-2. Получение 2-([3-(трифторметокси)фенил]метил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение *im-2b*)

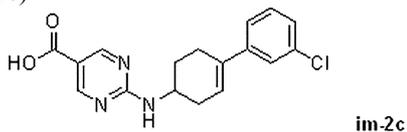


За исключением того, что вместо соединения *im-1a* используется соединение *im-1b*, реакцию провели так же, как в примере получения 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-2b*.

MS m/z: 314 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,72 (s, 2H), 8,59 (m, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 4,62 (d, 2H)

Пример получения 2-3. Получение 2-{[4-(3-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]амино}пиримидин-5-карбоновой кислоты (соединение *im-2c*)

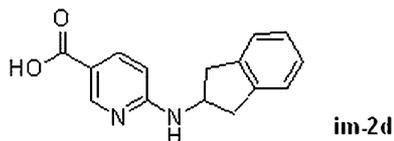


За исключением того, что вместо соединения *im-1a* используется соответствующее соединение *im-1c*, реакцию провели так же, как в примере получения 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-2c* в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 330 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц) δ 12,73 (br-s, 1H), 8,72 (d, 2H), 8,07 (d, 1H), 7,46-7,28 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 3H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 1,78-1,64 (m, 1H)

Пример получения 2-4. Получение 6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-3-карбоновой кислоты (соединение *im-2d*)

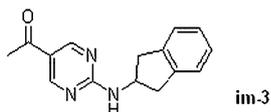


За исключением того, что вместо соединения *im-1a* используется соответствующее соединение *im-1d*, реакцию провели так же, как в примере получения 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-2d* в виде коричневого твердого вещества.

MS m/z: 255 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,71 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 6,44-6,42 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H)

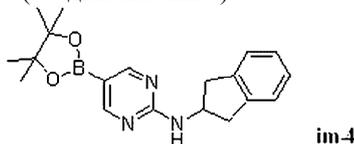
Пример получения 3. Получение 1-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение *im-3*)



К раствору соединения *im-1a* (0,2 г, 0,68 ммоль) и бис(трифенилфосфин)дихлорпалладия (II) (30 мг, 0,043 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) в атмосфере азота добавили трибутил(этоксивинил)тин (0,25 мл, 0,74 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 75°C. После добавления 2 н. водного раствора фторида калия для прекращения реакции, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток диспергировали в метаноле (10 мл) и обработали 2 н. водной соляной кислотой (5 мл). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре, к нему добавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, чтобы отрегулировать pH до 7, с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: *n*-гексан=1:9 → 3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-3* в виде белого твердого вещества (0,11 г, 63%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,87 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,27-7,16 (m, 4H), 6,85 (m, 1H), 4,90 (m, 1H), 3,40 (dd, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,44 (s, 3H)

Пример получения 4. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-амина (соединение *im-4*)

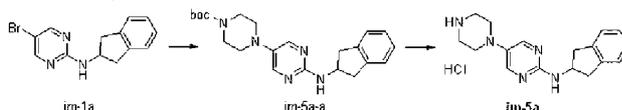


Смесь соединения *im-1a* (4,5 г, 0,015 моль), бис(пинаколят)дифторбора (5,1 г, 0,020 моль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,27 г, 1,55 ммоль) и ацетата калия (4,6 г, 0,046 моль) в 1,4-диоксане (36 мл) перемешивали в течение 18 ч при 100°C в потоке азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, а нерастворимую массу отфильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат развели дистиллированной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: *n*-гексан=15:85), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-4* в виде белого твердого вещества (3,7 г, 71%).

MS *m/z*: 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,58 (s, 2H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,50 (d, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

Пример получения 5-1. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиримидин-2-амингидрохлорида (соединение *im-5a*).



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-карбоксилата (соединение *im-5a-a*)

Смесь соединения *im-1a* (0,9 г, 3,1 ммоль), 1-трет-бутоксикарбонилпиперазина (1,3 г, 6,9 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4'',6''-триизопропилбифенила (0,22 г, 0,461 ммоль), ацетата палладия (II) (0,070 г, 0,31 ммоль) и трет-бутоксиды натрия (0,92 г, 9,6 ммоль) в толуоле (18 мл) промыли газообразным азотом и перемешивали в течение 48 ч при 110°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, а нерастворимую массу отфильтровали через целитовую прокладку. Фильтрат развели дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: *n*-гексан=1:9 → 1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-5a-a* в виде желтого твердого вещества (0,60 г, 49%).

MS *m/z*: 396 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,08 (s, 2H), 7,22-7,17 (m, 4H), 5,24 (s, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,58 (br, 4H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,94 (br, 4H), 2,88-2,84 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 2. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиримидин-2-амингидрохлорида (соединение *im-5a*)

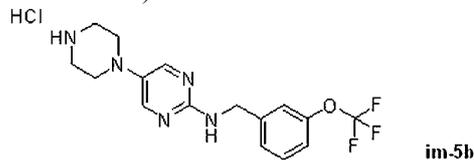
К раствору соединения *im-5a-a* (0,60 г, 1,51 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) при комнатной температуре добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, чтобы получить ука-

занное в заголовке соединение *im-5a* в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (0,44 г).

MS *m/z*: 296 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,95 (s, 2H), 7,21-7,13 (m, 4H), 4,56 (m, 1H), 3,57 (br, 4H), 3,25 (m, 2H), 3,22 (br, 4H), 2,87 (m, 2H)

Пример получения 5-2. Получение 5-(пиперазин-1-ил)-N-{[3-(фторметокси)фенил]метил}пиримидин-2-амингидрохлорида (соединение *im-5b*)

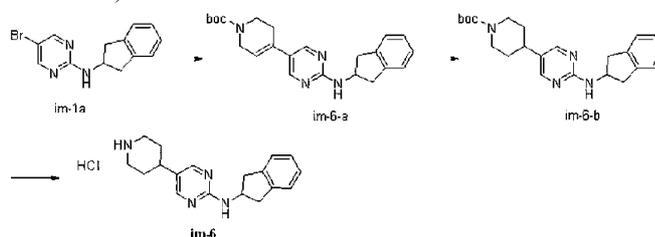


За исключением того, что вместо соединения *im-1a* используется соответствующее соединение *im-1b*, реакцию провели так же, как в Примере получения 5-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-5b* в виде желтого твердого вещества.

MS *m/z*: 354 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,79 (s, 2H), 8,26 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,15 (br, 8H)

Пример получения 6. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амингидрохлорида (соединение *im-6*)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-1-карбоксилата (соединение *im-6-a*)

Соединение *im-1a* (0,93 г, 3,19 ммоль) и N-трет-бутоксикарбонил-1,2,3,5-тетрагидропиперидин-4-пинаколовый эфир борной кислоты (0,99 г, 3,19 ммоль) растворили в смеси растворителей из 1,4-диоксана (6 мл)/ дистиллированной воды (2 мл). Затем к реакционной смеси добавили карбонат натрия (1,0 г, 9,6 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,37 г, 0,32 ммоль). Реакционную смесь промыли газообразным азотом и перемешивали в течение 7 ч при 80°C. Смесь охладили до комнатной температуры, а нерастворимую массу затем удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку. После этого фильтрат развели дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:н-гексан=3 : 7), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-6-a* в виде желтого твердого вещества (0,83 г, 98%).

MS *m/z*: 393 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,32 (s, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 5,91 (s, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,81-4,79 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,44 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-карбоксилата (соединение *im-6-b*)

К раствору соединения *im-6-a* (0,30 г, 0,76 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 0,2 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч под давлением водорода (1 атм). После завершения реакции катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку. Фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат:н-гексан=3:7 → 5:5), чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-6-b* в виде желтого твердого вещества (0,17 г, 57%).

MS *m/z*: 395 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,14 (s, 2H), 7,23-7,17 (m, 4H), 5,33 (d, 1H), 4,79- 4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,90-2,79 (m, 4H), 2,49 (t, 1H), 1,80 (d, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 3. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(пиперидин-4-ил)пиримидин-2-амингидрохлорида (соединение *im-6*)

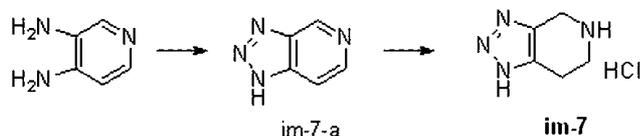
К раствору соединения *im-6-b* (0,17 г, 0,43 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили 4 н. раствор хлорида водорода в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение *im-6* в виде желтого твердого вещества в количест-

венном соотношении (0,14 г).

MS m/z: 295 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,81-8,63 (m, 2H), 8,27 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 4,63-4,60 (m, H), 3,22-3,37 (m, 4H), 2,77-3,01 (m, 4H), 2,68-2,74 (m, 1H), 1,99 (d, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H)

Пример получения 7. Получение 4Н,5Н,6Н,7Н-тетрагидро-1Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридингидрохлорида (соединение im-7)



Стадия 1. Получение 1Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридина (соединение im-7-a)

К раствору 3,4-диаминопиридина (2,0 г, 0,048 моль) в 2 н. водной соляной кислоте (25 мл) при 0°C медленно добавили раствор нитрита натрия (1,9 г, 0,027 моль) в дистиллированной воде (3 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Преципитат отфильтровали и промыли дистиллированной водой, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-7-a в виде желтого твердого вещества (1,96 г, 89%).

MS m/z: 121 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,47 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)

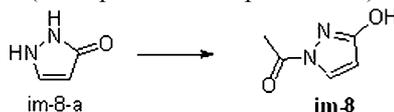
(Стадия 2) Получение 4Н,5Н,6Н,7Н-тетрагидро-1Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридингидрохлорида (соединение im-7)

К раствору соединения im-7-a (1,0 г, 8,3 ммоль) в метаноле (60 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 2,0 г) и концентрированную соляную кислоту (1 мл), смесь подвергали реакции в течение 7 ч под давлением водорода (75 psi (5,1 атм)). После удаления катализатора через целитовую прокладку фильтрат сконцентрировали и высушили при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-7 в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (1,38 г).

MS m/z: 125 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 15,04 (s, 1H), 9,78 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,99 (t, 2H)

Пример получения 8. Получение 1-(3-гидрокси-1Н-пирозол-1-ил)этан-1-она (соединение im-8)



Стадия 1. Получение 2,3-дигидро-1Н-пирозол-3-она (соединение im-8-a)

Указанное в заголовке соединение im-8-a было получено в соответствии с хорошо известным способом (Tetrahedron, 2012, 68 (27-28), 5434-5444).

MS m/z: 85 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,61 (brs, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,43 (s, 1H)

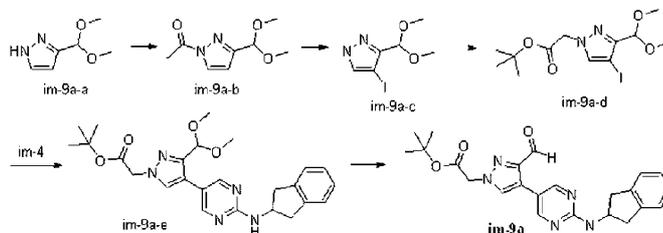
Стадия 2. Получение 1-(3-гидрокси-1Н-пирозол-1-ил)этан-1-она (соединение im-8)

К раствору соединения im-8-a (2,85 г, 0,034 моль) в пиридине (6 мл) при 0°C добавили уксусный ангидрид (3,36 мл, 0,036 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили. К остатку добавили диэтиловый эфир (30 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Преципитат собрали и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-8 в виде желтого твердого вещества (3,24 г, 76%).

MS m/z: 127 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 10,99 (brs, 1H), 8,13 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 2,48 (s, 3H)

Пример получения 9-1. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-формил-1Н-пирозол-1-ил)ацетата (соединение im-9a)



Стадия 1. Получение 3-(диметоксиметил)-1Н-пирозола (соединение im-9a-a)

Указанное в заголовке соединение im-9a-a было получено в соответствии с хорошо известным способом (WO 2007043677).

MS m/z: 143 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,59 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,37 (s, 6H)

Стадия 2. Получение 1-[3-(диметоксиметил)-1Н-пирозол-1-ил]этан-1-она (соединение im-9a-b)

С использованием соединения im-9a-a (7,6 г, 0,053 моль) вместо соединения im-8-a реакцию прове-

ли таким же образом, как на стадии 2 примера получения 8, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9a-b в виде желтой жидкости (6,6 г, 67%).

MS m/z: 185 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,22 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,42 (s, 6H), 2,72 (s, 3H)

Стадия 3. Получение 3-(диметоксиметил)-4-йод-1H-пиразола (соединение im-9a-c)

С использованием соединения im-9a-b (1,0 г, 5,4 ммоль) вместо соединения 61-a реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9a-c в виде светло-желтой жидкости (1,4 г, 99%).

MS m/z: 269 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,62 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,37 (s, 6H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-[3-(диметоксиметил)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата (соединение im-9a-d)

С использованием соединения im-9a-c (1,4 г, 5,2 ммоль) вместо соединения 61-b реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9a-d в виде белого твердого вещества (1,3 г, 64%).

MS m/z: 383 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,38 (s, 6H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 5. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(диметоксиметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение im-9a-e)

С использованием соединения im-9a-d (0,2 г, 0,52 ммоль) вместо соединения 61-c, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9a-e в виде белого твердого вещества (0,2 г, 84%).

MS m/z: 466 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,45 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,53 (d, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,87-4,79 (m, 3H), 3,43 (dd, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,91 (dd, 2H), 1,48 (s, 9H)

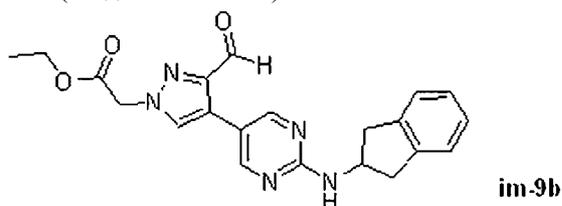
Стадия 6. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-формил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение im-9a)

Смесь соединения im-9a-e (0,2 г, 0,44 ммоль) в смеси растворителей из дистиллированной воды (1,5 мл) и уксусной кислоты (1,5 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток развели этилацетатом и по очереди промыли насыщенным водным гидрокарбонатом натрия и дистиллированной водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9a в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (0,19 г).

MS m/z: 420 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,05 (s, 1H), 8,51 (br, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,05 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,51 (s, 9H)

Пример получения 9-2. Получение этил (4-(2-(2,3-дигидро-1H-инден-2-иламино)пиримидин-5-ил)-3-формил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение im-9b)



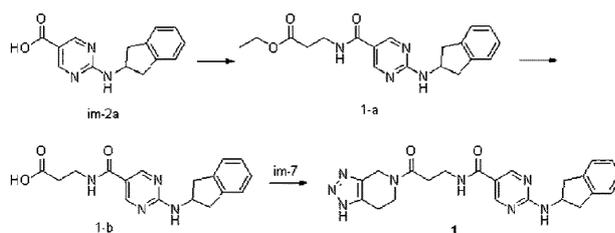
С использованием этилбромацетата вместо трет-бутилбромацетата реакцию провели таким же образом, как на стадиях 4-6 примера получения 9-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение im-9b в виде желтого твердого вещества.

MS m/z: 392 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 9,82 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,44 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 1,30 (t, 3H)

Примеры

Пример 1-1. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-N-(3-оксо-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}пропил)пиримидин-5-карбоксамид (соединение 1)



Стадия 1. Получение этил 3-({2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}формамино)пропаноата (соединение 1-а)

К раствору интермедиата **im-2a** (0,10 г, 0,39 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) по очереди добавили этил 3-аминопропаноат гидрохлорид (54 мг, 0,35 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,37 ммоль). К реакционной смеси при 0°C медленно добавили бензтриазол-1-илокси-трипирролидинфосфоний гексафторфосфат (0,30 г, 0,58 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: *n*-гексан=8:2 → этилацетат), чтобы получить указанное в заголовке соединение **1-а** в виде белого твердого вещества (82 мг, 65%).

MS *m/z*: 355 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,65 (br, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 6,66 (br, 1H), 5,77 (d, 1H), 4,87-4,85 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,70 (q, 2H), 3,40 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 2,63 (t, 2H), 1,28 (t, 3H)

Стадия 2. Получение 3-({2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}формамино)пропановой кислоты (соединение 1-б)

К раствору соединения **1-а** (82 мг, 0,23 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (2 мл) и дистиллированной воды (1 мл) добавили гидроксид лития (48 мг, 1,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, к смеси добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже, с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение **1-б** в виде белого твердого вещества (70 мг, 93%).

MS *m/z*: 327 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,72 (br, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 4,66 (q, 1H), 3,48-3,40 (m, 2H), 3,25 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H)

Стадия 3. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-*N*-(3-оксо-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-*c*]пиримидин-5-ил)пропил)пиримидин-5-карбоксиамида (Соединение 1)

К смеси соединения **1-б** (70 мг, 0,21 ммоль), соединения **im-7** (27 мг, 0,17 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламина (0,14 мл, 0,78 ммоль) и *N,N*-диметиламинопиридина (5 мг, 0,04 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) при 0°C медленно добавили 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (61 мг, 0,32 ммоль). Затем смесь перемешивали в течение 15 часов при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95 → 7:93), чтобы получить указанное в заголовке соединение **1** в виде белого твердого вещества (4 мг, 5%).

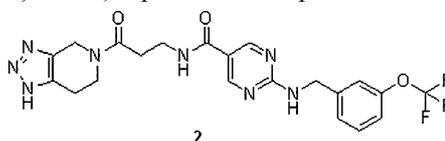
MS *m/z*: 433 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,69 (br, 2H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,11-8,09 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 4H), 4,67-4,65 (m, 3H), 3,79-3,76 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 2H), 2,28-3,22 (m, 2H), 2,90 (dd, 2H), 2,80 (c, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H)

Пример 1-2 - Пример 1-5.

За исключением того, что вместо соединения **im-2a** и этил 3-аминопропаноата используется соединение **im-2b** и соответствующий эфир аминокислоты для указанного в заголовке соединения, для получения приведенных ниже соединений реакцию провели так же, как в примере 1-1.

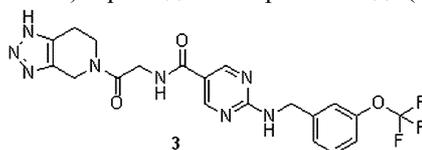
Пример 1-2. Получение *N*-(3-оксо-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-*c*]пиримидин-5-ил}пропил)-2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбоксиамида (соединение 2)



MS *m/z*: 491 [M+1]⁺

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 11,64 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,96 (t, 1H), 3,77 (q, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (m, 2H)

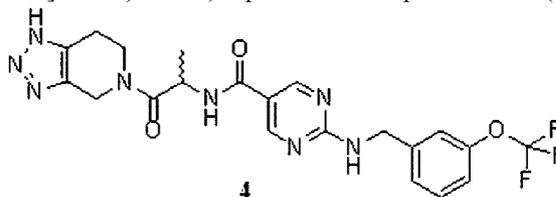
Пример 1-3. Получение N-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбоксамида (соединение 3)



MS m/z: 477 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,73 (s, 2H), 8,57-8,54 (m, 1H), 8,39 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,84-2,71 (m, 2H)

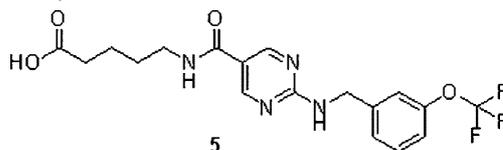
Пример 1-4. Получение N-(1-оксо-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)пропан-2-ил)-2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбоксамида (соединение 4)



MS m/z: 491 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,74-8,56 (m, 3H), 8,39-8,38 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, 1H), 5,04-4,98 (m, 1H), 4,86-4,74 (m, 2H), 4,60 (d, 2H), 4,50 (d, 1H), 3,94-3,72 (m, 2H), 2,82-2,67 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 3H)

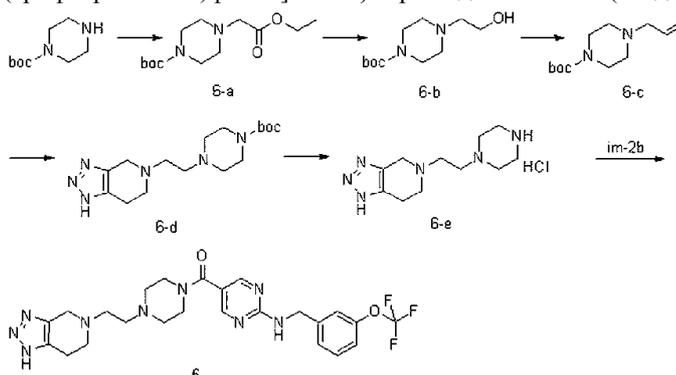
Пример 1-5. Получение 5-{[2-({[3-(фторметокси)фенил]метил}амино)пиридин-5-ил]формамидо}пентановой кислоты (соединение 5)



MS m/z: 413 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,76 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,67 (m, 4H)

Пример 1-6. Получение 5-[4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)пиперазин-1-карбонил]-N-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-2-амин (соединение 6)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(2-этокси-2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 6-а)

К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазина (1,0 г, 5,37 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) в атмосфере азота при 0°C последовательно медленно добавили триэтиламин (1,1 г, 0,011 ммоль) и этилбром-ацетат (1,3 г, 8,05 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции преципитат собрали, промыли диэтиловым эфиром и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 6-а в виде белого твердого вещества (1,35 г, 92%).

MS m/z: 273 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 4,19 (q, 2H), 3,48 (t, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (t, 3H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 6-б)

К раствору соединения 6-а (1,35 г, 4,96 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (15 мл) в атмосфере

азота при 0°C медленно добавили литийалюминий гидрид (3,2 г, 0,084 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Реакцию прекратили посредством добавления дистиллированной воды (5 мл). После добавления 15% водного гидроксида натрия (3,2 мл) и метилхлорида (50 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин. Нерастворимую массу удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 6-b в виде бесцветной жидкости (0,94 г, 82%).

MS m/z: 231 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 3,62 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 2,65 (brs, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-(2-оксоэтил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 6-c)

К раствору оксалилхлорида (165 мг, 1,30 ммоль) в безводном метилхлориде (4 мл) в атмосфере азота при -78°C медленно добавили раствор диметилсульфоксида (0,20 г, 2,60 ммоль) в метилхлориде (1 мл). После перемешивания в течение 10 мин к реакционной смеси медленно добавили раствор соединения 6-b (0,2 г, 0,87 ммоль) в метилхлориде (2 мл). После перемешивания в течение 1 ч к смеси медленно добавили триэтиламин (0,44 г, 4,34 ммоль). Температуру повысили до комнатной температуры и продолжили перемешивание в течение 3 ч. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали метилхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 6-c в виде желтой жидкости в количественном соотношении (0,216 г). MS m/z: 229 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 9,71 (s, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)пиперазин-1-карбоксилата (соединение 6-d)

К раствору соединения 6-c (0,2 г, 0,87 ммоль) в метилхлориде (10 мл) в атмосфере азота добавили интермедиат im-7 (0,14 г, 0,87 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавили ацетоксиборгидрид натрия (0,46 г, 2,17 ммоль) и смесь перемешивали в течение 48 ч. Реакцию прекратили посредством добавления насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=3:97 → 15:85), чтобы получить указанное в заголовке соединение 6-d в виде желтого твердого вещества (91 мг, 31%).

MS m/z: 337 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 3,68 (s, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,85 (d, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (t, 4H), 1,44 (s, 9H)

Стадия 5. Получение 1-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5ил}этил)пиперазингидрохлорида (соединение 6-e)

К раствору соединения 6-d (90 мг, 0,27 ммоль) в метилхлориде (3 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 6-e в виде белого твердого вещества в количественном соотношении (98 мг).

MS m/z: 237 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,79 (s, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,74 (m, 4H)

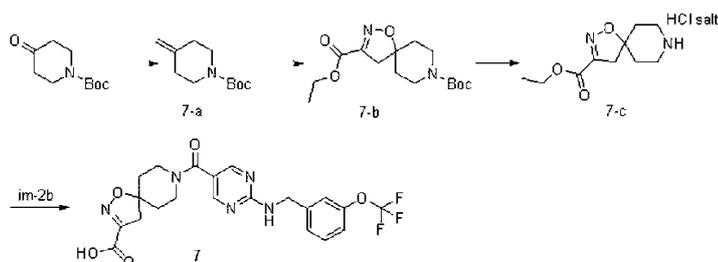
Стадия 6. Получение 5-[4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)пиперазин-1-карбонил]-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}пиримидин-2-амин (соединение 6)

За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используют соединение 6-e и соединение im-2b, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 6.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,44 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,66 (m, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,02 (d, 2H), 1,50 (m, 4H)

Пример 1-7. Получение 8-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбонил]-1-окса-2,8-диазаспиро[4,5]дец-2-ен-3-карбоновой кислоты (соединение 7)



Стадия 1. Получение трет-бутил-4-метиленпиперидин-1-карбоксилата (соединение 7-а)

К раствору метилтрифенилфосфоний бромида (13,0 г, 0,037 моль) в безводном тетрагидрофуране (100 мл) при 0°C медленно добавили трет-бутоксид калия (4,2 г, 0,037 моль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. После повторного охлаждения до 0°C к смеси медленно добавили 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидон (5,0 г, 0,025 моль), разведенный в безводном тетрагидрофуране (55 мл) и перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 7-а в виде бесцветной жидкости (4,5 г, 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 4,74 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,17 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 8-трет-бутил-3-этил-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-3,8-дикарбоксилата (соединение 7-b)

К суспензии соединения 7-а (1,0 г, 5,1 ммоль) и гидрокарбоната натрия (2,1 г, 0,025 моль) в этилацетате (10 мл) при 0°C добавили этил (2Z)-2-хлор-2-(гидроксиимино)ацетат (1,2 г, 7,6 ммоль), который был получен известным способом (Tetrahedron Letters, 2011, 52 (43), 5656-5658) и смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакцию смесь разбавили дистиллированной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=5:95 \rightarrow 3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 7-b в виде желтого твердого вещества (1,4 г, 93%).

MS m/z: 313 $[\text{M}+1]^+$

Стадия 3. Получение этил 1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-3-карбоксилат гидрохлорида (соединение 7-c)

К раствору соединения 7-b (0,10 г, 0,32 ммоль) в метилхлориде (2 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) и реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 7-c в виде бежевого твердого вещества (80 мг), которое затем используется для следующей реакции без дополнительной очистки.

MS m/z: 213 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 9,79 (br, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,52-3,24 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,38-2,21 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

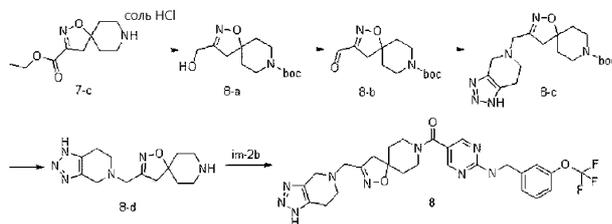
Стадия 4. Получение 8-[2-({3-(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-карбонил]-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-3-карбоновой кислоты (7)

За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используется соединение 7-c и соединение im-2b, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 7.

MS m/z: 480 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 13,50 (br, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,28 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 4,57 (d, 2H), 3,68-3,48 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 1,82-1,72 (m, 4H)

Пример 1-8. Получение 5-(3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-илметил}-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбонил)-N-{3-(трифторметокси)фенил}метил}пиримидин-2-амин (соединение 8)



Стадия 1. Получение трет-бутил-3-(гидроксиметил)-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилата (соединение 8-а)

К раствору соединения 7-с (1,47 г, 4,70 ммоль) в этаноле (10 мл) при 0°C добавили боргидрид натрия (0,46 г, 0,012 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию погасили посредством добавления дистиллированной воды (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 8-а в виде белого твердого вещества (1,25 г, 98%).

MS m/z: 271 [M+1]⁺

Стадия 2. Получение трет-бутил-3-формил-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилата (соединение 8-б)

К раствору соединения 8-а (1,25 г, 4,62 ммоль) в метиленхлориде (70 мл) добавили оксид марганца (II) (8,75 г) и реакционную смесь перемешивали в течение 23 ч при комнатной температуре. После завершения реакции нерастворимую массу удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 8-б в виде серого твердого вещества (0,55 г, 44%).

MS m/z: 269[M+1]⁺

Стадия 3. Получение трет-бутил-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-илметил} 1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбоксилата (соединение 8-с)

С использованием соединения 8-б (0,4г, 1,5 ммоль) вместо 6-С реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 1-6, чтобы получить указанное в заголовке соединение 8-с в виде белого твердого вещества (0,31 г, 55%).

MS m/z: 377 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ м.д.: 11,29 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,87 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,65 (t, 2H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 4. Получение 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-илметил} 1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-гидрохлорида (соединение 8-д)

С использованием соединения 8-с (0,31 г, 0,82 ммоль) вместо 6-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 1-6, чтобы получить указанное в заголовке соединение 8-d в виде белого твердого вещества в количественном соотношении (0,27 г).

MS m/z: 313 [M+1]⁺

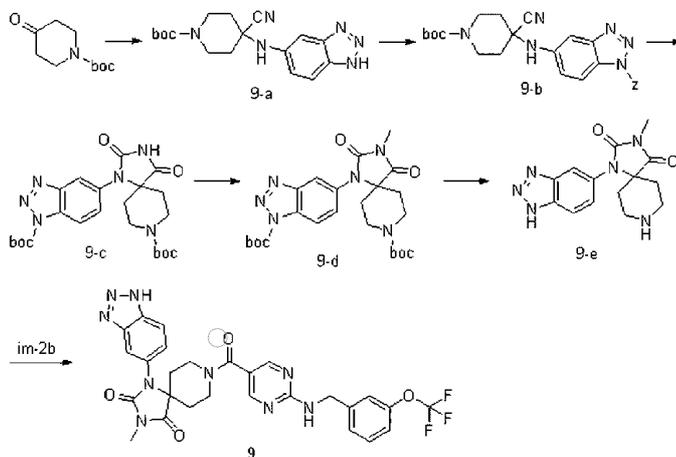
Стадия 5. Получение 5-(3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-илметил}-1-окса-2,8-дiazаспиро[4,5]дец-2-ен-8-карбонил)-N-{[3-(трифторметокси)фенил]метил}пиримидин-2-амин (соединение 8)

За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используются соединения 8-d и соединения im-2b, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 8.

MS m/z: 572 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц). δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,85 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,87 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (s, 2H)

Пример 1-9. Получение 1-(1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)-3-метил-8[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбонил]-1,3,8-триазаспиро[4,5]-декан-2,4-диона (соединение 9)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-[(1H-1,2,3-бензотриазол-5-ил)амино]-4-цианпиперидин-1-карбоксилата (соединение 9-а)

К раствору 4-(трет-бутоксикарбонил)пиперидона (0,59 г, 2,96 ммоль) и 5-амино-1H-бензотриазола

(0,34 г, 2,56 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл) при 0°C добавили триметилсилил цианид (0,51 г, 5,12 ммоль). Затем после промывки газообразным азотом реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели с насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1 → 8:2), чтобы получить указанное в заголовке соединение 9-а в виде светло-коричневого твердого вещества в количественном соотношении (0,9 г).

MS m/z: 343 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,84 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,40 (d, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 2. Получение бензил 5-(1-[(трет-бутоксикарбонил]-4-цианпиперидин-4-ил)амино)-1H-1,2,3-бензтриазол-1-карбоксилата (соединение 9-b)

К раствору соединения 9-а (0,9 г, 2,6 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (5 мл) и дистиллированной воды (5 мл) при 0°C добавили карбонат калия (0,84 г, 6,05 ммоль) и бензилхлороформат (0,64 мл, 4,46 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=4:6), чтобы получить указанное в заголовке соединение 9-b в виде желтого твердого вещества (1,12 г, 92%).

MS m/z: 477 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,97 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,21-7,18 (dd, 1H), 4,04 (br, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,38 (d, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 1-{1-[(трет-бутоксикарбонил]-1H-1,2,3-бензтриазол-5-ил}-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (соединение 9-c)

К раствору соединения 9-b (315 мг, 0,64 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) при 0°C добавили хлорсульфонилозиоцианат (10 мг, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. К реакционной смеси добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты (1 мл) и этанол (5 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удалили и в смесь добавили раствор ди-трет-бутилкарбоната (0,37 мл, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). После регулирования pH до 9 посредством добавления 1 н. водного раствора гидроксида натрия смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь разбавили дистиллированной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение 9-c в виде белого твердого вещества (240 мг, 75%).

MS m/z: 487 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,26-8,17 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 4,66 (bs, 2H), 4,10 (br, 1H), 3,50 (br, 2H), 2,03 (d, 2H), 1,78 (m, 11H), 1,37 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 1-{1-[(трет-бутоксикарбонил]-1H-1,2,3-бензтриазол-5-ил}-3-метил-2,4-диоксо-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-8-карбоксилата (соединение 9-d)

К раствору соединения 9-c (93 мг, 0,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при 0°C добавили гидрид натрия (11 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. После повторного охлаждения до 0°C к смеси добавили йодметан (0,014 мл, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение 9-d в виде белого твердого вещества (73 мг, 77%).

MS m/z: 501 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,22-8,17 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 4,08 (br, 2H), 3,56 (br, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,96 (d, 2H), 1,79 (m, 11H), 1,38 (s, 9H)

Стадия 5. Получение 1-(1H-1,2,3-бензтриазол-5-ил)-3-метил-1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-2,4-диона (соединение 9-e)

С использованием соединения 9-d (73 мг, 0,14 ммоль) вместо соединения 9-b, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 1-6, чтобы получить указанное в заголовке соединение 9-e в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (38 мг, 75%).

MS m/z: 315 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,97 (s, 1H), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 3,39-3,26 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 2,35 (d, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H)

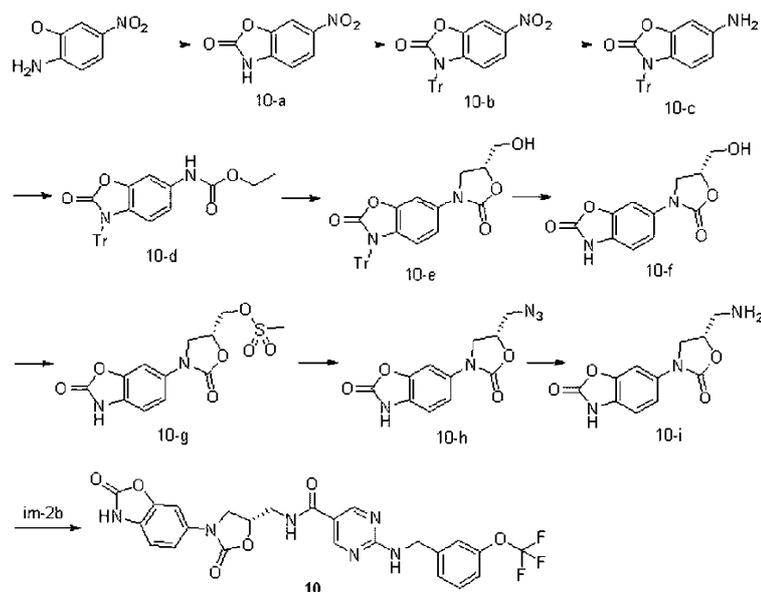
Стадия 6. Получение 1-(1H-1,2,3-бензотриazol-5-ил)-3-метил-8[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбонил]-1,3,8-триазаспиро[4,5]-декан-2,4-диона (соединение 9)

За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используются соединения 9-e и соединение im-2b соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 9.

MS m/z: 596 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,33 (s, 2H), 7,72 (br, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,85 (s, 1H), 4,67 (d, 2H), 3,89 (br, 4H), 3,17 (s, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H)

Пример 1-10. Получение N-{{(5S)-2-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,3-оксазолидин-5-ил}метил}-2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбоксамид (соединение 10)



Стадия 1. Получение 6-нитро-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-a)

К раствору 2-амино-5-нитрофенола (3,0 г, 0,013 моль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавили 1,1'-карбонилдиимидазол (3,79 г, 23,35 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 4 ч смесь охладили до комнатной температуры и перемешивали в течение 9 ч. После завершения реакции растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, а остаток развели с 2 н. водной соляной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-a в виде светло-коричневого твердого вещества (3,49 г, 99%).

MS m/z: 181 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 12,42 (br, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (dd, 2H), 7,29 (d, 1H)

Стадия 2. Получение 6-нитро-3-(трифенилметил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-b)

К раствору соединения 10-a (0,50 г, 2,8 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) при 0°C по очереди добавили триэтиламин (1,1 мл) и трифенилметилхлорид (TrCl, 930 мг, 3,33 ммоль) и смесь перемешивали в течение 9 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обработали диэтиловым эфиром, а преципитат собрали, промыли n-гексаном, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-b в виде бежевого твердого вещества в количественном соотношении (1,26 г).

MS m/z: 423 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,01 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45-7,29 (m, 15H), 6,15 (d, 1H)

Стадия 3. Получение 6-амино-3-(трифенилметил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-c)

К раствору соединения 10-b (1,26 г, 2,78 ммоль) в метаноле (20 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 0,63 г) и перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре под давлением водорода (1 атм). Катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку. После промывки метанолом, фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-c в виде бежевого твердого вещества в количественном соотношении (1,21 г).

MS m/z: 393 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,47-7,21 (m, 15H), 7,12 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,55 (br, 2H)

Стадия 4. Получение этил N-[2-оксо-3-(трифенилметил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил]карбамата (соединение 10-d)

К раствору соединения 10-c (1,21 г, 2,78 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) при 0°C добавили 1 н. водный раствор карбоната натрия (4,2 мл) и этилхлорформат (0,32 мл, 3,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-d в виде белого твердого вещества (0,84 г, 65%).

MS m/z: 465 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,64 (s, 1H), 7,49-7,24 (m, 15H), 6,83 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,21 (t, 3H)

Стадия 5. Получение 6-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-3-(трифенилметил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-e)

К раствору соединения 10-d (840 мг, 1,81 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (4 мл) и N,N-диметилформамида (2 мл) при 0°C по каплям добавили 2,2 М трет-бутоксид лития (1,54 мл, 3,08 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин по очереди добавили R-(-)-глицинбутират (0,4 мл, 2,8 ммоль) и метанол (0,08 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония, чтобы остановить реакцию, смесь экстрагировали этилацетатом.

Органический слой промыли дистиллированной водой, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=55:45), чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-e в виде розового твердого вещества (563 мг, 63%).

MS m/z: 493 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,49-7,22 (m, 16H), 6,93 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 1,86 (t, 1H).

Стадия 6. Получение 6-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-f)

К раствору соединения 10-e (0,35 г, 0,71 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) по очереди добавили анизол (0,2 мл) и трифторуксусную кислоту (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, а к остатку добавили диэтиловый эфир. Преципитат собрали и промыли диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-f в виде розового твердого вещества в количественном соотношении (0,18 г).

MS m/z: 251 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,66 (br, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,91 (dd, 1H)

Стадия 7. Получение [2-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,3-оксазолидин-5-ил]метилметансульфоната (соединение 10-q)

К раствору соединения 10-f (0,18 г, 0,71 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) при 0°C по очереди добавили триэтиламин (0,15 мл, 1,06 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,07 мл, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обработали диэтиловым эфиром таким образом, чтобы получить твердое вещество. Преципитат собрали и промыли диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-g в виде бежевого твердого вещества (0,21 г, 90%).

MS m/z: 329 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,79-7,74 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,72-4,49 (m, 2H), 4,23 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H)

Стадия 8. Получение 6-[5-(азидометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-h)

К раствору соединения 10-d (0,21 г, 0,64 ммоль) в N,N-диметилформамида (3 мл) добавили азид натрия (0,10 г, 1,60 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-h в виде бежевого твердого вещества (33 мг, 18%).

MS m/z: 276 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,65 (br, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,88 (m,

1H), 4,14 (t, 1H), 3,82-3,64 (m, 3H)

Стадия 9. Получение 6-[5-(аминометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 10-й)

К раствору соединения 10-h (82 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (5 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 50 мг) и смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре под давлением водорода (1 атм). Катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку. После промывки метанолом фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10-й в виде бежевого твердого вещества (45 мг, 60%).

MS m/z: 250 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,53 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,82 (t, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H)

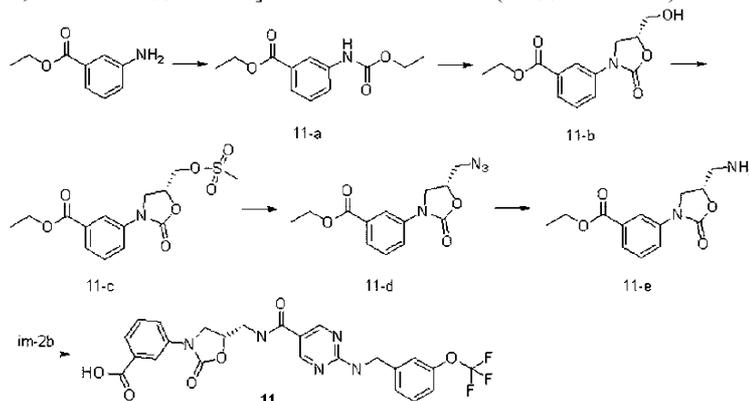
Стадия 10. Получение N-{{(5S)-2-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)-1,3-оксазолидин-5-ил}метил}-2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-карбоксамид (соединение 10)

За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используются соединения 10-й и соединения im-2b соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 10.

MS m/z: 545 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,62 (m, 1H), 8,67-8,67 (m, 3H), 8,40 (t, 1H), 7,58-7,02 (m, 7H), 4,81 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 2H)

Пример 1-11. Получение 3-[2-оксо-5-({[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]формамидо}метил)-1,3-оксазолидин-3-ил]бензойной кислоты (соединение 11)



Стадия 1. Получение этил 3-[(этоксикарбонил)амино]бензоата (соединение 11-а)

С использованием этил 3-аминобензоата (1,0 г, 6,05 ммоль) вместо соединения 10-с, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение 11-а в виде розового твердого вещества (1,4 г, 98%).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,92 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,67 (br, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,32 (t, 3H)

Стадия 2. Получение этил 3-[(5R)-5-(гидроксиметил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бензоата (соединение 11-б)

С использованием соединения 11-а (1,0 г, 4,2 ммоль), которое было получено, как приведено выше (Стадия 1), вместо соединения 10-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение 11-б в виде светло-розового твердого вещества (0,9 г, 83%).

MS m/z: 266 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,30-8,15 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 4,08-3,39 (m, 1H), 2,29 (t, 1H), 1,63 (t, 3H)

Стадия 3. Получение этил 3-[(5R)-5-({[метансульфонилокси]метил}-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бензоата (соединение 11-с)

С использованием соединения 11-б (0,4 г, 1,5 ммоль), которое было получено, как приведено выше (Стадия 2), вместо соединения 10-f, реакцию провели таким же образом, как на стадии 7 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение 11-с в виде розовой жидкости в количественном соотношении (0,6 г).

MS m/z: 344 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,02-7,94 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 4H), 4,23 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,40 (t, 3H)

Стадия 4. Получение этил 3-[(5R)-5-(азидометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бензоата (соедине-

ние 11-d)

С использованием соединения 11-с (0,6 г, 1,5 ммоль), которое было получено, как приведено выше (Стадия 3), вместо соединения 10-g, реакцию провели таким же образом, как на стадии 8 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединения 11-d в виде бежевого твердого вещества (0,2 г, 47%).

MS m/z: 291 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07-8,04 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 4,16 (t, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,74 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 1,41 (t, 3H)

Стадия 5. Получение этил 3-[(5S)-5-(аминометил)-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]бензоата (соединение 11-e)

С использованием соединения 11-d (0,2 г, 0,7 ммоль), которое было получено, как приведено выше (Стадия 4), вместо соединения 10-h, реакцию провели таким же образом, как на стадии 9 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединения 11-e в виде желтой жидкости (0,18 г, 95%).

MS m/z: 265 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,08-8,06 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (t, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,18-2,92 (m, 2H), 1,40 (t, 3H)

Стадия 6. Получение 3-[2-оксо-5-([2-(3-(трифторметокси)фенил)метил]амино)пиримидин-5-ил]формамидо-1,3-оксазолидин-3-ил]бензойной кислоты (соединение 11)

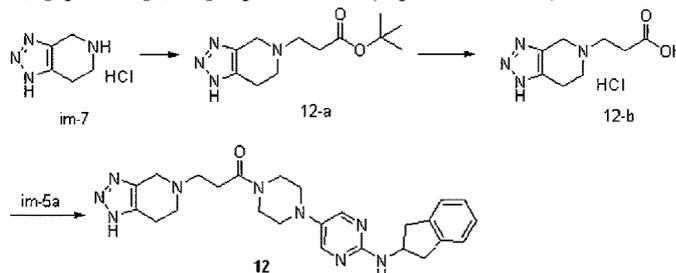
За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 1-b, описанных в примере 1-1, используется соединение 11-e и соединение im-2b, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 3 Примера 1-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 11.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 13,10 (br, 1H), 8,75-8,66 (m, 3H), 8,39 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,78-7,66 (m, 2H), 7,54-7,41 (m, 2H), 7,35-7,19 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H)

Пример 2.

Пример 2-1 Получение 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}пропан-1-она (соединение 12)



Стадия 1. Получение трет-бутил 3-{1H,4H, 5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}пропаноата (соединение 12-a)

К раствору соединения im-7 (0,1 г, 0,62 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) при 0°C в атмосфере азота добавили трет-бутилакрилат (0,1 мл, 0,68 ммоль) и триэтиламин (0,2 мл, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры растворитель сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=3:97), чтобы получить указанное в заголовке соединения 12-a в виде бесцветной жидкости (99 мг, 67%).

MS m/z: 253 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 3,89 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,91-2,88 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}пропановой кислоты (соединение 12-b)

К раствору соединения 12-a (99 мг, 0,42 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) при 0°C медленно добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединения 12-b в виде белой жидкости в количественном соотношении (90 мг).

MS m/z: 197 [M+1]⁺

Стадия 3. 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}пропан-1-он (соединение 12)

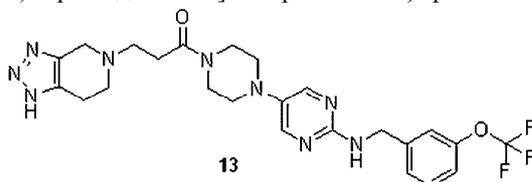
К раствору соединения 12-b (49 мг, 0,21 ммоль) и соединения im-5a (60 мг, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) при 0°C по очереди добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,14 мл, 0,80 ммоль) и бензтриазол-1-илокси-трипирролидинофосфоний гексафторфосфат (0,13 г, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли

дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 12 в виде твердого вещества цвета слоновой кости (27 мг, 36%).

MS m/z: 474 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (s, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 5,16 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,84-3,62 (m, 6H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 12H), 2,82-2,62 (m, 2H)

Пример 2-2. Получение 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}-1-[4-[2-({3(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}пропан-1-она (соединение 13)

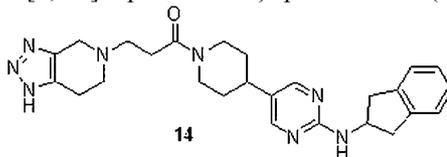


За исключением того, что вместо соединения im-5a используется соединение im-5b, реакцию провели так же, как в примере 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 13 в виде желтого твердого вещества.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,06 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,79 (br, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,65 (br, 2H), 3,03-2,97 (m, 6H), 2,91-2,87 (m, 4H), 2,67 (t, 2H)

Пример 2-3. Получение 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-ил)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}пропан-1-она (соединение 14)

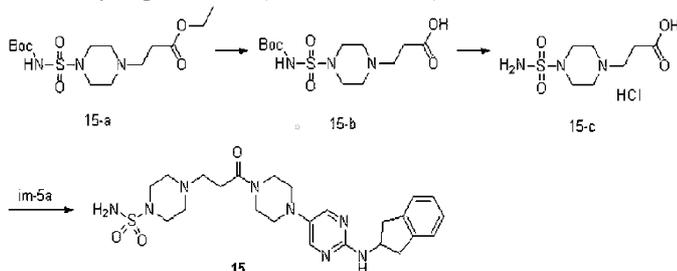


За исключением того, что вместо соединения im-5a используется соединение im-6, реакцию провели так же, как в примере 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 14.

MS m/z: 473 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,20 (s, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,29-7,13 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,25-3,04 (m, 3H), 2,89-2,56 (m, 12H), 1,75-1,39 (m, 4H)

Пример 2-4. Получение 4-[3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-3-оксопропил]пиперазин-1-сульфонамида (соединение 15)



Стадия 1. Получение этил 3-[4-({(трет-бутоксикарбонил)амино}сульфонил)пиперазин-1-ил]пропаноата (соединение 15-a)

Хлорсульфонилоцианат (0,11 мл, 1,30 ммоль) и трет-бутанол (0,12 мл, 1,30 ммоль) при 0°C последовательно добавили к метилхлориду (2 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в потоке азота и повторно охладили до 0°C. К реакционной смеси последовательно медленно добавили раствор этилового эфира 3-(пиперазин-1-ил)пропионовой кислоты (240 мг, 1,082 ммоль) в метилхлориде (3 мл) и триэтиламин (0,75 мл, 5,41 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=5:5 → метанол: метилхлорид=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 15-a в виде желтого твердого вещества (174 мг, 44%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 4,72-4,09 (m, 2H), 3,43 (s, 4H), 2,79-2,52 (m, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 3H)

Стадия 2. Получение 3-[4-({(трет-бутокси)карбонил}амино)сульфонил]пиперазин-1-ил]пропановой кислоты (соединение 15-b)

К раствору соединения 15-a (174 мг, 0,476 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (2 мл) и дистиллированной воды (1 мл) добавили гидроксид лития (110 мг, 2,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=1:9 → 2:8), чтобы получить указанное в заголовке соединение 15-b в виде белого твердого вещества (95 мг, 59%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 3,17-3,14 (m, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,43 (s, 4H), 2,37 (t, 2H)

Стадия 3. Получение гидрохлорида 3-(4-сульфамойлпиперазин-1-ил)пропановой кислоты (соединение 15-c)

К раствору соединения 15-b (95 мг, 0,28 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 15-c в виде белого твердого вещества в количественном соотношении (72 мг).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,11 (s, 2H), 3,65-3,12 (m, 10H), 2,80 (t, 2H)

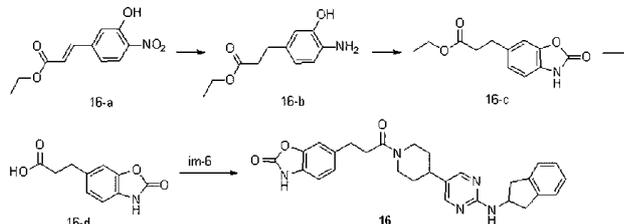
Стадия 4. Получение 4-[3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-3-оксипропил]пиперазин-1-сульфонамида (соединение 15)

За исключением того, что вместо соединения 12-b примера 2-1 используется соединение 15-c, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 15.

MS m/z: 514 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,15 (s, 2H), 7,21-7,12 (m, 4H), 7,05 (d, 1H), 6,79 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 4H), 3,22 (dd, 2H), 2,97-2,82 (m, 12H), 2,58-2,53 (m, 4H)

Пример 2-5. Получение 6-[3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-ил)-3-оксипропил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 16)



Стадия 1. Получение этил (2E)-3-(3-гидрокси-4-нитрофенил)проп-2-еноата (соединение 16-a)

К раствору 3-гидрокси-4-нитробензальдегида (0,50 г, 2,99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) по очереди добавили триэтилфосфоацетат (1,32 мл, 6,59 ммоль) и этюксид натрия (0,45 г, 6,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакцию прекратили посредством добавления 2 н. водной соляной кислоты (8 мл), а преципитат собрали, промыли дистиллированной водой и n-гексаном и высушили при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 16-a в виде желтого твердого вещества. (0,52 г, 74%).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,61 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 7,63-7,59 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,56-6,52 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,35 (t, 3H)

Стадия 2. Получение этил 3-(4-амино-3-гидроксифенил)пропаноата (соединение 16-b)

К раствору соединения 16-a (0,77 г, 3,25 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 1,4 г) и смесь перемешивали в течение 15 ч под давлением водорода (1 атм).

После завершения реакции катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку. Фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 16-b в виде серого твердого вещества (0,62 г, 91%).

MS m/z: 210 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,87 (br, 1H), 6,51-6,36 (m, 3H), 4,36 (br, 2H), 4,02 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,15 (t, 3H)

Стадия 3. Получение этил 3-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)пропаноата (соединение 16-c)

К раствору соединения 16-b (0,70 г, 3,34 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) при перемешивании добавили 1,1'-карбонилдиимидазол (0,91 г, 5,61 ммоль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и кон-

центрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 16-с в виде розового твердого вещества (0,74 г, 94%).

MS m/z: 236 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,56 (br, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 1,15 (t, 3H)

Стадия 4. Получение 3-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)пропановой кислоты (соединение 16-d)

Соединение 16-с (0,74 г, 3,14 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (16 мл) и после добавления к нему 1 н. водного раствора гидроксида лития (15 мл) смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или менее. Половину количества растворителя удалили посредством концентрирования при пониженном давлении, а твердое вещество отфильтровали. Фильтрат экстрагировали метиленхлоридом, а органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 16-d в виде желтого твердого вещества (0,63 г, 97%).

MS m/z: 208 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 12,88-11,02 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,12-6,94 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H),

Стадия 5. Получение 6-[3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-ил)-3-оксопропил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 16)

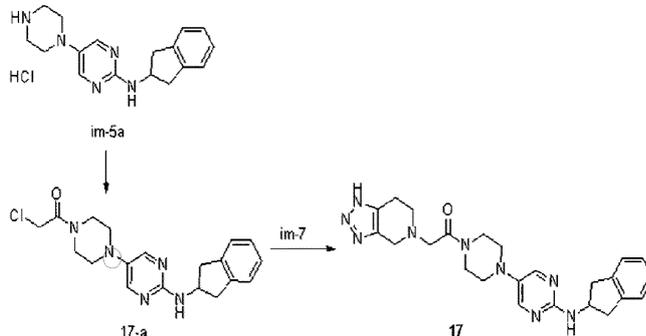
За исключением того, что вместо соединений 12-b и im-5a, описанных в Примере 2-1, используются соединения 16-d и соединение im-6, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 3 Примера 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 16.

MS m/z: 484 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,73 (br, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,83-4,47 (m, 2H), 3,93 (d, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,38 (dd, 2H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,87 (dd, 2H), 2,78-2,52 (m, 4H), 2,12-1,74 (m, 4H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,34-1,21 (m, 1H)

Пример 3.

Пример 3-1. Получение 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 17)



Стадия 1. Получение 2-хлор-1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)этан-1-она (соединение 17-a)

Соединение im-5a (80 мг, 0,22 ммоль) растворили в метиленхлориде (3 мл). При перемешивании при 0°C к нему по очереди добавили по каплям триэтиламин (0,1 мл) и хлорацетилхлорид (0,02 мл, 0,24 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 20 мин при 0°C. После завершения реакции смесь развели с 10 мл метанола и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=7:3), чтобы получить указанное в заголовке соединение 17-a в виде коричневого твердого вещества (74 мг, 91%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,09 (s, 2H), 7,24-7,14 (m, 4H), 5,22-5,19 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82-3,65 (m, 4H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,08-2,98 (m, 4H), 2,90-2,82 (m, 2H).

Стадия 2. Получение 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 17)

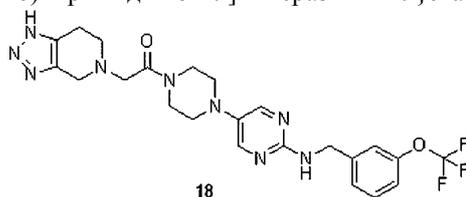
К раствору соединения 17-a (73 мг, 0,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавили по каплям раствор соединения im-7 (70 мг, 0,44 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,17 мл, 0,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на

силикагеле (метанол: метилхлорид=6:94), чтобы получить указанное в заголовке соединение 17 в виде желтого твердого вещества (36 мг, 40%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,39 (br, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,37 (dd, 2H), 3,00-2,82 (m, 12H)

Пример 3-2. Получение 2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}-1-{4-[2-({[3-трифторметокси]фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}этан-1-она (соединение 18)

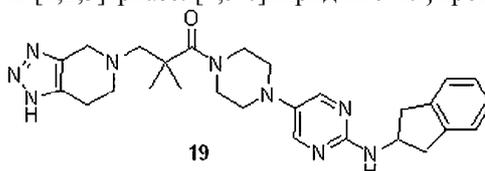


За исключением того, что вместо соединения im-5a используется соединение im-5b, реакцию провели таким же образом, как в примере 3-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 18.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,10 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 3,65-3,58 (m, 6H), 3,45 (s, 2H), 2,93 (br, 4H), 2,81-2,67 (m, 4H)

Пример 3-3. Получение 1-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-2,2-диметил-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}пропан-1-она (соединение 19)

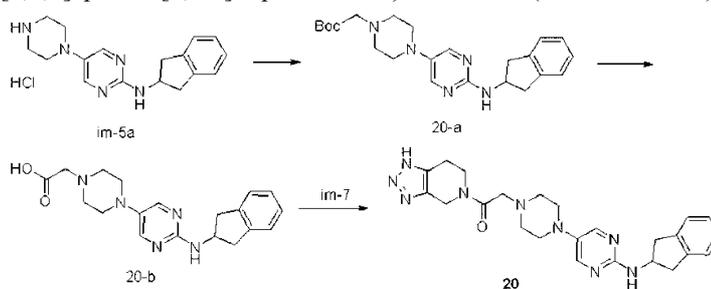


За исключением того, что вместо хлорацетилхлорида используется 3-хлорпивалоилхлорид, реакцию провели таким же образом, как в примере 3-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 19 в виде желтого твердого вещества.

MS m/z: 502 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,99 (s, 2H), 7,26-7,15 (m, 4H), 5,39-5,37 (d, 1H), 4,73 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 6H), 3,41-3,35 (dd, 2H), 2,98-2,78 (m, 12H), 1,36 (s, 6H)

Пример 4-1. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 20)



Стадия 1. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)ацетата (соединение 20-a)

К раствору соединения im-5a (0,10 г, 0,27 ммоль) в метилхлориде (3 мл) по очереди добавили по каплям триэтиламин (0,19 мл, 1,35 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,06 мл, 0,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали метилхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=4:6), чтобы получить указанное в заголовке соединение 20-a в виде бежевого твердого вещества (93 мг, 84%).

MS m/z: 410 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,08 (s, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 5,11 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,08 (t, 4H), 2,86 (dd, 2H), 2,75 (t, 4H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)уксусной кислоты (соединение 20-b)

К раствору соединения 20-a (93 мг, 0,22 ммоль) в метилхлориде (2 мл) добавили трифторуксусную кислоту (2 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения

реакции растворитель сконцентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение 20-b в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (130 мг).

MS m/z: 354 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,18 (s, 2H), 7,20-7,11 (m, 4H), 4,84-3,92 (m, 7H), 3,59-3,29 (m, 4H), 3,21 (dd, 2H), 2,84 (dd, 2H)

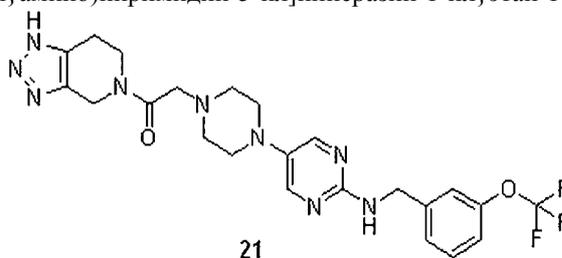
Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этан-1-она (соединение 20)

К раствору соединения 20-b (130 мг, 0,22 ммоль) и соединения im-7 (71 мг, 0,44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) по очереди медленно добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,10 ммоль) и бензтриазол-1-илокситрипирролидинфосфоний гексафторфосфат (172 мг, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 20 в виде белого твердого вещества (12 мг, 12%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (d, 2H), 7,23-7,15 (m, 4H), 5,28-5,26 (m, 1H), 4,86 (d, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,41-3,34 (m, 4H), 3,08-3,02 (m, 2H), 3,00-2,82 (m, 6H), 2,74-2,62 (m, 4H)

Пример 4-2. Получение 1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}-2-{4-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}этан-1-он (соединение 21)

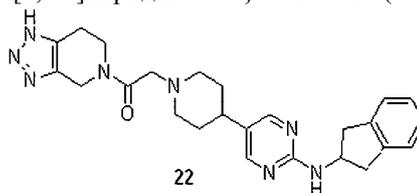


За исключением того, что вместо соединения im-5a примера 4-1 используется соединение im-5b, реакцию провели таким же образом, как в примере 4-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 21.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 11,49 (s, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,89 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 3,06-2,88 (m, 6H), 2,70-2,66 (m, 4H)

Пример 4-3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-ил)-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этан-1-она (соединение 22)

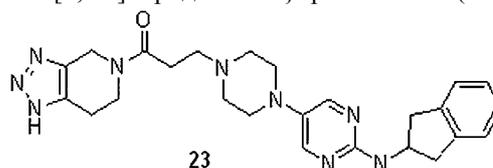


За исключением того, что вместо соединения im-5a примера 4-1 используется соединение im-6, реакцию провели таким же образом, как в примере 4-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 22.

MS m/z: 459 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,21 (d, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 4H), 4,83-4,54 (m, 3H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,28-3,19 (m, 4H), 2,83-2,82 (m, 5H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 4H)

Пример 4-4. Получение 3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперидин-1-ил)-1-(3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)пропан-1-она (соединение 23)

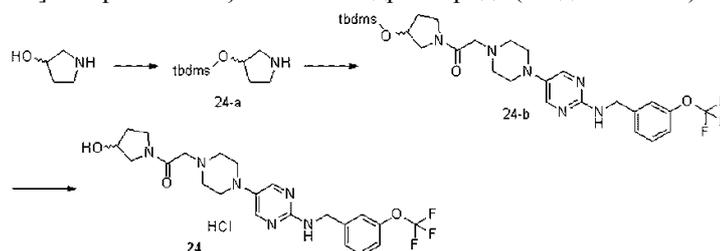


За исключением того, что вместо трет-бутилбромацетата примера 4-1 используется этилбромпропионат, реакцию провели таким же образом, как в примере 4-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 23.

MS m/z: 474 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (s, 2H), 7,22-7,15 (m, 4H), 5,19 (m, 1H), 4,80-4,71 (m, 3H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,41-3,35 (m, 2H), 3,06-3,02 (m, 4H), 2,89-2,83 (m, 6H), 2,73-2,71 (m, 6H)

Пример 4-5. Получение 1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-{4-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}этан-1-онгидрохлорида (соединение 24)



Стадия 1. Получение 3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пирролидина (соединение 24-а)

К раствору DL-3-пирролидинола (0,10 г, 1,15 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) по очереди добавили имидазол (0,23 г, 3,45 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,26 г, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции добавили насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 24-а в виде сырой коричневой жидкости (0,25 г, сырая).

MS m/z: 202 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 4,34 (s, 1H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 3H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 6H)

Стадия 2. Получение 1-{3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пирролидин-1-ил}-2-(4-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}этан-1-она (соединение 24-б)

За исключением того, что вместо соединения im-7 примера 4-2 используется соединение 24-а (36 мг, 0,18 ммоль) реакцию провели таким же образом, как в примере 4-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 24-б в виде желтого твердого вещества (45 мг).

MS m/z: 595 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 2,28 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,32 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,45-4,39 (m, 2H), 3,71-3,41 (m, 4H), 3,21 (d, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,72 (s, 4H), 1,99-1,86 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 6H)

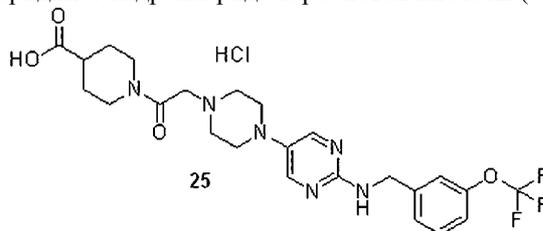
Стадия 3. Получение 1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-2-{4-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}этан-1-онгидрохлорида (соединение 24)

К раствору соединения 24-б (45 мг, ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (1 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции, реакцию погасили посредством добавления этилацетата. Преципитат собрали и промыли, чтобы получить указанное в заголовке соединение 24 в виде желтого твердого вещества (20 мг, выход двухстадийной реакции: 43%).

MS m/z: 481 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,02 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,35-4,13 (m, 4H), 3,22-2,99 (m, 4H), 1,92-1,70 (m, 2H)

Пример 4-6. Получение 1-(2-{4-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиперазин-1-ил}ацетил)пиперидин-4-гидрохлорида карбоновой кислоты (соединение 25)



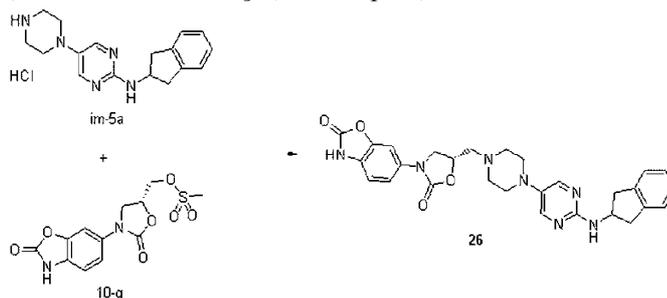
За исключением того, что вместо соединения im-7 используется метилизонипекотат, реакцию провели таким же образом, как в примере 4-2, с последующей реакцией, как в примере 1-1 (Стадия 2), чтобы получить указанное в заголовке соединение 25 в виде желтого твердого вещества.

MS m/z: 523 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,08 (s, 2H), 7,41 (t, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,48 (d, 2H), 4,18 (d, 1H), 3,97 (d, 1H), 3,37-3,03 (m, 7H), 2,96 (s, 4H), 2,71 (t, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,80 (s, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 1H)

Пример 5-1. Получение 6-[(5S)-5-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пипе-

разин-1-ил)метил]-2-оксо-1,3-оксазолидин-3-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 26)

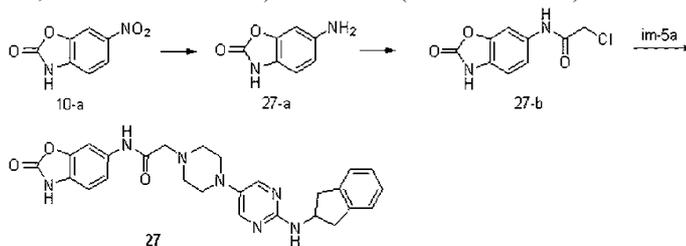


К раствору соединения im-5a (0,14 г, 0,38 ммоль) и соединения 10-д (63 мг, 0,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,17 мл, 0,94 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=7:93), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (5 мг, 5%).

MS m/z: 528 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,69 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 4H), 5,24 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,78-3,48 (m, 4H), 3,25-3,20 (m, 3H), 3,16-2,91 (m, 4H), 2,86 (dd, 2H)

Пример 5-2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)ацетамида (соединение 27)



Стадия 1. Получение 6-амино-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 27-a)

За исключением того, что вместо соединения 10-b используется соединение 10-a (3,4 г, 0,019 моль), реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 1-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (2,68 г, 95%).

MS m/z: 151 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 10,98 (br, 1H), 6,69-6,67 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,30 (dd, 1H), 4,89 (br, 2H)

Стадия 2. Получение 2-хлор-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)ацетамида (соединение 27-b)

К раствору соединения 27-a (0,50 г, 3,33 ммоль) в метиленхлориде (16 мл) при 0°C медленно добавили раствор хлорацетилхлорида (0,3 мл, 3,7 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. После завершения реакции растворитель сконцентрировали до 1/2 при пониженном давлении. После добавления дистиллированной воды (15 мл) смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Преципитат собрали, промыли метанолом и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 27-b в виде коричневого твердого вещества (0,27 г, 36%).

MS m/z: 227 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,57 (br, 1H), 10,3 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 4,24 (s, 2H)

Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)ацетамида (соединение 27)

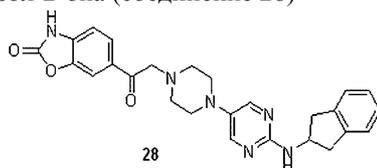
За исключением того, что вместо соединения 10-g используется соединение 27-b (40 мг, 0,16 ммоль), реакцию провели так же, как в примере 5-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 27 в виде коричневого твердого вещества (32 мг, 62%).

MS m/z: 486 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,69 (br, 1H), 10,21 (br, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,26-7,12 (m, 6H), 5,24 (br, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,22 (dd, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,86 (dd, 2H)

Пример 5-3. Получение 6-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-

1-ил)ацетил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 28)

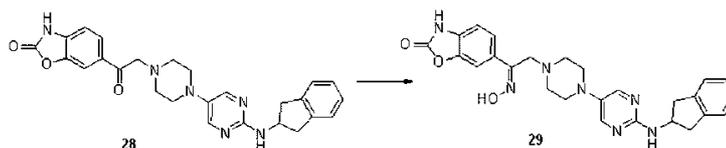


С использованием 6-(2-хлорацетил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (50 мг, 0,24 ммоль) вместо соединения 10-г реакцию провели так же, как в примере 5-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 28 в виде желтого твердого вещества (21 мг, 19%).

MS m/z: 471 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 12,07 (br, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,90 (t, 1H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,96 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,22 (dd, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,84 (dd, 2H), 2,66 (m, 4H)

Пример 5-4. Получение 6-[(1E)-2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-1-(гидроксиимино)этил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 29)

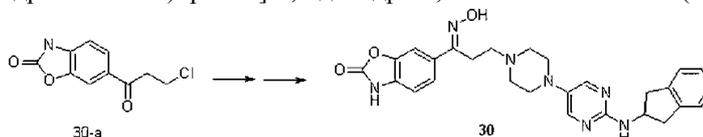


К раствору соединения 28 (15 мг, 0,032 ммоль) в смеси растворителей из метилхлорида (1 мл) и этанола (4 мл) по очереди добавили гидрохлорид гидроксиламина (18 мг, 0,22 ммоль) и ацетат натрия (44 мг, 0,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение 7 ч при 80°C. Смесь охладили повторно до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч. После завершения реакции растворитель сконцентрировали при пониженном давлении, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 29 в виде желтого твердого вещества (7 мг, 44%).

MS m/z: 486 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,39 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,11-7,20 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,83 (dd, 2H), 2,56 (m, 4H)

Пример 5-5. Получение 6-[(1E)-3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-1-(гидроксиимино)пропил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 30)



Стадия 1. Получение 6-(3-хлорпропаноил)-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 30-а)

Указанное в заголовке соединение 30-а было получено в соответствии с хорошо известным способом (WO 2008148449).

MS m/z: 226 [M+1]⁺

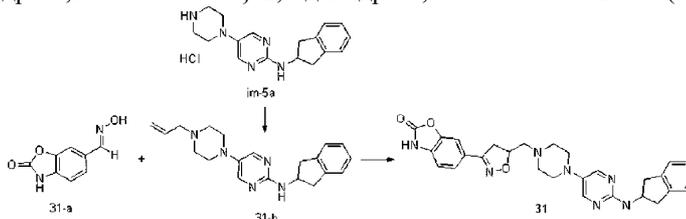
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 12,10 (s, 1H), 7,86-7,93 (m, 2H), 7,24 (d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,54 (t, 2H).

Стадия 2. Получение 6-[(1E)-3-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-1-(гидроксиимино)пропил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 30)

С использованием соединения 30-а (81 мг, 0,36 ммоль) реакцию провели так же, как в примере 5-3 с последующим проведением реакции как в примере 5-4, чтобы получить указанное в заголовке соединение 30 (3 мг, 2%).

MS m/z: 500 [M+1]⁺

Пример 5-6. Получение 6-{5-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)метил]-4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил}-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 31)



Стадия 1. Получение 6-[(1E)-(гидроксиимино)метил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-она (соединение 31-а)

Указанное в заголовке соединение 31-а было получено в соответствии с хорошо известным спосо-

бом (WO 2002050070).

MS m/z: 179 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,79 (br, 1H), 11,34 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,10 (d, 1H)

Стадия 2. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-[4-(проп-2-ен-1-ил)пиперазин-1-ил]пиримидин-2-амин (соединение 31-b)

К раствору соединения im-5a (00,15 г, 0,41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) медленно добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,35 мл, 2,03 ммоль) и аллилбромид (0,05 мл, 0,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=7:93), чтобы получить указанное в заголовке соединение 31-b в виде темно-коричневого твердого вещества (41 мг, 30%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

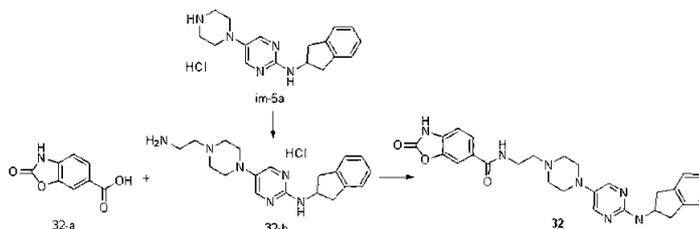
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,09 (s, 2H), 7,22-7,15 (m, 4H), 5,88 (m, 1H), 5,27-5,10 (m, 3H), 4,73 (m, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,09-3,02 (m, 6H), 2,86 (dd, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H)

Стадия 3. 6-{5-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил} пиперазин-1-ил)метил]-1,4,5-дигидро-1,2-оксазол-3-ил]-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-2-он (соединение 31)

К раствору соединения 31-a (0,10 г, 0,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавили N-хлорсукцинимид (0,083 г, 0,62 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После поочередного добавления соединения 31-b (40 мг, 0,12 ммоль) и гидрокарбоната натрия (50 мг, 0,60 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение 9 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия, а затем концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 31 в виде темно-коричневого твердого вещества (17 мг, 28%).

MS m/z: 512 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,06 (br, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,83 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,53-3,46 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 3H), 2,98 (m, 4H), 2,85 (dd, 2H), 2,70-2,54 (m, 6H)



Пример 5-7. Получение N-[2-(4-(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил} пиперазин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-карбоксамид] (соединение 32)

Стадия 1. Получение 2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-карбоновой кислоты (соединение 32-a)

К раствору 4-амино-3-гидроксibenзойной кислоты (1 г, 6,5 ммоль) и карбоната калия (1,4 г, 10,5 ммоль) в дистиллированной воде (8 мл) при 40°C по каплям добавили метилхлорформат (0,8 мл, 9,8 ммоль) и повысили температуру до 80°C с последующим перемешиванием в течение 12 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, а затем обработали 2 н. водной соляной кислотой, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже. Преципитат собрали, промыли холодной водой и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 32-a в виде коричневого твердого вещества (0,66 мг, 57%).

MS m/z: 180,1 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,63 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,93 (d, 1H)

Стадия 2. Получение 5-[4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил]-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиримидин-2-амин (соединение 32-b)

К раствору соединения im-5a (40,46 г, 1,4 ммоль) и трет-бутил N-(2-оксоэтил)карбамата (0,2 г, 1,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем в смесь добавили триацетоксидборгидрид натрия (0,53 г, 2,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После добавления дистиллированной воды (50 мл) для остановки реакции смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=1:9), чтобы получить желтое твердое вещество. После этого реакцию провели так же, как в При-

мере 1-3 (Стадия 6), чтобы получить указанное в заголовке соединение 32-b в виде светло-коричневого твердого вещества (0,1 г, 23%).

MS m/z: 339 [M+1]⁺

¹H ЯМР (D₂O, 400 МГц), δ м.д.: 8,31 (s, 2H), 7,34-7,25 (m, 4H), 4,65 (m, 1H), 3,58-3,36 (m, 14H), 3,01-2,96 (m, 2H)

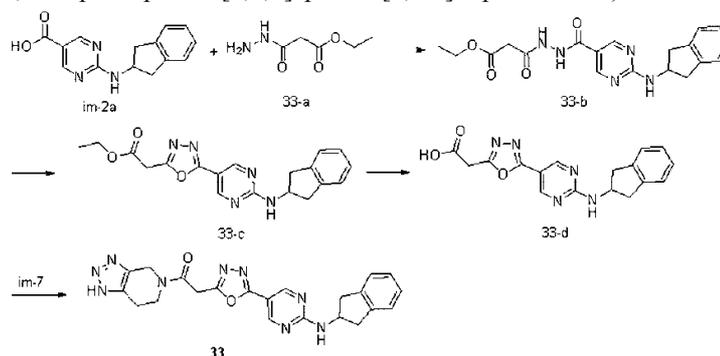
Стадия 3. Получение N-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пиперазин-1-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-карбоксамид (соединение 32)

За исключением того, что вместо соединения 12-b и соединения im-5a использовали соединение 32-a (0,1 г, 0,6 ммоль) и соединение 32-b (0,11 г, 0,30 ммоль) соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 2-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 32 в виде желтого твердого вещества (64 мг, 44%).

MS m/z: 500 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,38 (m, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,19-7,12 (m, 4H), 6,95 (d, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 2H), 2,98 (br, 4H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,57 (br, 4H), 2,54 (m, 2H)

Пример 6-1. Получение 2-(5-(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(1,4,6,7-тетрагидро-5H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этан-1-она (соединение 33)



Стадия 1. Получение этил 2-(гидразинкарбонил)ацетата (соединение 33-a)

Указанное в заголовке соединение 33-a было получено в соответствии с хорошо известным способом (European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43 (3), 584-594).

MS m/z: 147 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,14 (br, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,30 (t, 3H)

Стадия 2. Получение этил 3-{(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}формогидразидо)-3-оксопропаноата (соединение 33-b)

К раствору соединения im-2a (2,2 г, 8,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при 0°C по очереди медленно добавили соединения 33-a (1,9 г, 13,1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (4,6 мл, 26,2 ммоль) и бензтриазол-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат (6,8 г, 13,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре в потоке азота. После завершения реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток обработали метиленхлоридом до образования твердого вещества, которое затем отфильтровали и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 33-b в виде белого твердого вещества (1,4 г, 43%).

MS m/z: 384 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 10,47 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,79 (d, 2H), 8,26 (d, 2H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,42 (q, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,27 (dd, 1H), 2,91 (dd, 2H), 1,18 (t, 3H)

Стадия 3. Получение этил 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетата (соединение 33-c)

К раствору соединения 33-b (0,17 г, 0,46 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C добавили метил N-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат (0,16 г, 0,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C в атмосфере азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: этилацетат=3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 33-c в виде желтого твердого вещества (0,12 г, 75%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,94 (d, 2H), 7,25-7,19 (m, 4H), 5,80 (d, 1H), 4,90 (q, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,44 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 1,28 (t, 3H)

Стадия 4. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)уксусной кислоты (соединение 33-d)

К раствору соединения 33-с (0,12 г, 0,35 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (4 мл) и дистиллированной воды (2 мл) добавили гидроксид лития (0,072 г, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь обработали 2 н. водной соляной кислотой, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 33-d в виде желтого твердого вещества (0,11 г, 95%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,87 (d, 2H), 8,45 (d, 2H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,71 (q, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,29 (dd, 2H), 2,96 (dd, 2H)

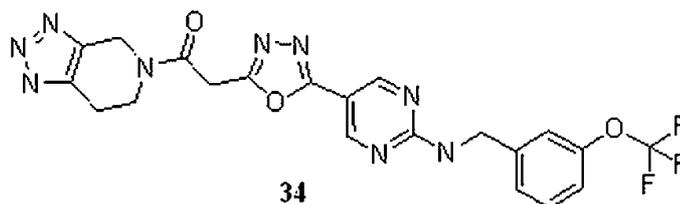
Стадия 5. Получение 2-(5-(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино)пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-(1,4,6,7-тетрагидро-5H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил)этан-1-она (соединение 33)

К раствору соединения 33-d (0,19 г, 0,55 ммоль) и соединения im-7 (0,18 г, 1,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при 0°C медленно добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,9 ммоль) и бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат (0,43 г, 0,82 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 33 в виде белого твердого вещества (0,065 г, 27%).

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,85-8,79 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,81-4,68 (m, 3H), 4,44 (d, 2H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H)

Пример 6-2. Получение 1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}-2-{5-[2-({[3-(трифторметокси)фенил]метил}амино)пиримидин-5-ил]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}этан-1-она (соединение 34)



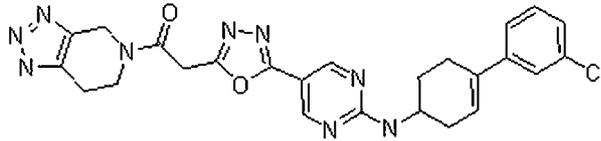
34

С использованием соединения im-2b вместо соединения im-2a, реакцию провели так же, как в Примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 34.

MS m/z: 502 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,85-8,78 (m, 2H), 8,65 (t, 1H), 7,48-7,21 (m, 4H), 4,82-4,62 (m, 4H), 4,42 (d, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 2H)

Пример 6-3. Получение 2-[5-(2-{[4-(3-хлорфенил)циклогекс-3-ен-1-ил]амино}пиримидин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 35)



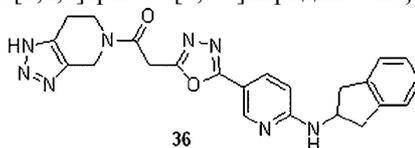
35

С использованием соединения im-2c вместо соединения im-2a, реакцию провели так же, как в Примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 35.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,84-8,78 (m, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 6,19 (m, 1H), 4,69 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 2H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,62-2,51 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H)

Пример 6-4. Получение 2-(5-{6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-3-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 36)



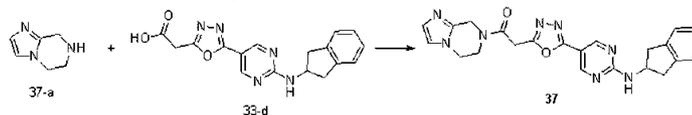
36

С использованием соединения im-2d вместо соединения im-2a, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 38.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (d, 1H), 7,84-7,79 (m, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,60 (d, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,38-4,34 (m, 2H), 3,82-3,81 (m, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,87-2,71 (m, 4H)

Пример 6-5. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-с]пиримидин-6-ил}этан-1-она (соединение 37)



Стадия 1. Получение 5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пириазина (соединение 37-а)

Интермедиат 5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-а]пириазин (соединение 37-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (US 2004/220189 A1 и US 2008/153843 A1).

MS m/z: 124 [M+1]⁺

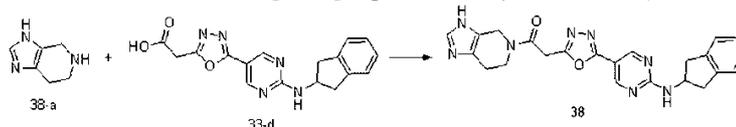
Стадия 2. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{5H,6H,7H,8H-имидазо[1,2-с]пиримидин-6-ил}этан-1-она (соединение 37)

С использованием соединения 37-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 37.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д.: 8,91 (d, 2H), 7,25-7,18 (m, 4H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,92-4,88 (m, 3H), 4,17-4,07 (m, 4H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H)

Пример 6-6. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 38)



Стадия 1. Получение 3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиримидина (соединение 38-а)

Интермедиат 3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиримидин (соединение 38-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 18 (11), 3359-3363).

MS m/z: 124 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц). δ м.д.: 10,10 (br, 2H), 9,01 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,92 (s, 2H)

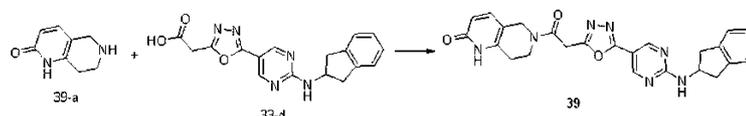
Стадия 2. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 38)

С использованием соединения 38-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 38.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц). δ м.д.: 8,90 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,92 (t, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,69-4,63 (m, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,80-2,74 (m, 2H)

Пример 6-7. Получение 6-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-2-она (соединение 39)



Стадия 1. Получение 3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиримидина (соединение 39-а)

Интермедиат 1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-2-он (соединение 39-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (WO 2009121812).

MS m/z: 151 [M+1]⁺

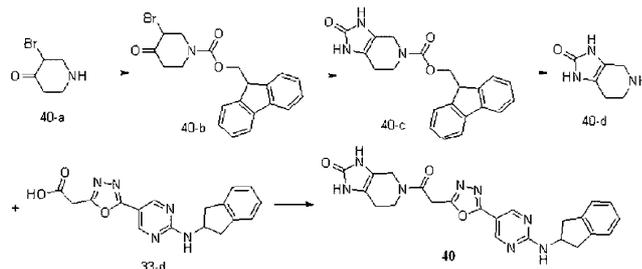
6-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридин-2-он (соединение 39)

С использованием соединения 39-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 39.

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,57 (s, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,44-8,42 (m, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,23-6,18 (m, 1H), 4,73-4,68 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 4H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,93 (dd, 2H), 2,71-2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H)

Пример 6-8. Получение 5-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (соединение 40)



Стадия 1. Получение 3-бромпиперидин-4-онгидробромида (соединение 40-а)

Указанное в заголовке соединение (40-а) было получено в соответствии с хорошо известным способом (Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53 (19), 7107-7118).

MS m/z: 179 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц). δ м.д.: 9,23 (br, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,71-3,49 (m, 3H), 2,84-2,76 (m, 2H)

Стадия 2. Получение 9H-флуорен-9-илметил

3-бром-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (соединение 40-б)

К раствору соединения 40-а (2,6 г, 0,010 моль) в смеси растворителей из дистиллированной воды (3 мл) и 1,4-диоксана (20 мл) при 0°C по очереди медленно добавили карбонат натрия (3,2 г, 0,030 моль) и 9-флуоренилметоксикарбонилхлорид (2,6 г, 0,010 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (30 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 40-б в виде белого твердого вещества (2,7 г, 69%) .

MS m/z: 401 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,78 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 4,79-4,54 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,96-3,52 (m, 4H), 2,96-2,74 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 1H)

Стадия 3. Получение 9H-флуорен-9-илметил 2-оксо-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (соединение 40-с)

К раствору соединения 40-б (0,60 г, 1,50 ммоль) и мочевины (0,55 мг, 8,99 ммоль) в уксусной кислоте (2,6 мл) при 0°C добавили 30% аммиачной воды (0,64 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч при 100°C. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 40-с в виде желтого твердого вещества (0,22 г, 40%).

MS m/z: 362 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 9,86-9,64 (m, 2H), 7,78-7,64 (m, 2H), 7,54-7,24 (m, 6H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,30-4,12 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 2,42-2,30 (m, 2H)

Стадия 4. Получение 1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (соединение 40-d)

Соединение 40-с (0,22 г, 0,60 ммоль) растворили в тетрагидрофуране (25 мл). После медленного добавления пиперидина (5 мл) смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь сконцентрировали при пониженном давлении, а остаток обработали диэтиловым эфиром, чтобы образовалось твердое вещество. Преципитат собрали, промыли диэтиловым эфиром, а затем высушили для получения указанного в заголовке соединения 40-d в виде бежевого твердого вещества (77 мг) .

MS m/z: 140 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,43 (d, 2H), 3,42-3,33 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 2,17 (m, 2H)

Стадия 5. Получение 5-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (соединение 40)

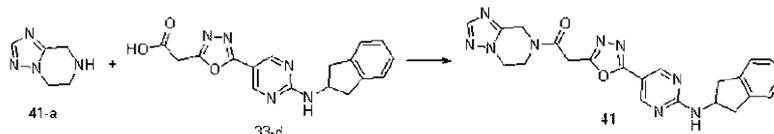
С использованием соединения 40-d вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 40.

MS m/z: 459 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,78-9,61 (m, 2H), 8,89-8,76 (m, 2H), 8,42 (d, 2H), 7,26-7,12 (m, 4H), 4,71 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,44-2,28 (m, 2H)

Пример 6-9. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-

оксадиазол-2-ил)-1-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазол[1,5-а]пирозин-7-ил}этан-1-она (соединение 41)



(Стадия 1) Получение 3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-имидазо[4,5-с]пиридина (соединение 41-а)

Интермедиат 5, 6, 7, 8-тетрагидро-[1,2,4]триазол[1,5-а]пирозин (соединение 41-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57 (9), 3687-3706).

MS m/z: 125 [M+1]⁺

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,86 (s, 1Н), 4,02 (t, 2Н), 3,90 (s, 2Н), 3,11 (m, 2Н), 2,82 (br, 1Н)

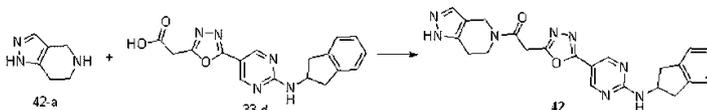
Стадия 2. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{5Н,6Н,7Н,8Н-[1,2,4]триазол[1,5-а]пирозин-7-ил}этан-1-она (соединение 41)

С использованием соединения 41-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 41.

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,88-8,81 (m, 2Н), 7,95 (d, 1Н), 7,28-7,20 (m, 4Н), 5,84-5,79 (m, 1Н), 4,98 (s, 2Н), 4,91 (m, 1Н), 4,39-4,29 (m, 2Н), 4,24-4,14 (m, 4Н), 3,44 (dd, 2Н), 2,94 (dd, 2Н)

Пример 6-10. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразол[4,3-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 42)



Стадия 1. Получение соли 1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразол[4,3-с]пиридинхлороводорода (соединение 42-а)

Соль 1Н, 4Н,5Н,6Н,7Н-пиразол [4,3-с]пиридинхлороводорода (соединение 42-а) была получена в соответствии с хорошо известным способом (US 20070232600887).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,39 (br, 2Н), 7,57 (s, 1Н), 4,10 (m, 2Н), 3,35 (m, 2Н), 2,90 (t, 2Н)

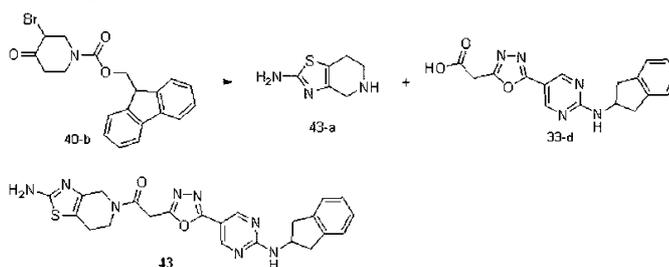
Стадия 2. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-пиразол[4,3-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 42)

С использованием соединения 42-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в Примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 42.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц). δ м.д.: 12,54 (br, 1Н), 8,86-8,78 (m, 2Н), 8,42 (d, 2Н), 7,24-7,14 (m, 4Н), 4,70 (m, 1Н), 4,64-4,46 (m, 2Н), 4,36 (d, 2Н), 3,82-3,74 (m, 2Н), 3,29 (dd, 2Н), 2,94 (dd, 2Н), 2,84-2,62 (m, 2Н)

Пример 6-11. Получение 1-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазол[4,5-с]пиридин-5-ил}-2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этан-1-она (соединение 43)



Стадия 1. Синтез 4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазол[4,5-с]пиридин-2-аминдигидробромида (соединение 43-а)

К раствору соединения 40-б (0,7 г, 2,7 ммоль) в этаноле (7 мл) добавили тиомочевину (0,21 г, 2,7 ммоль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 9 ч. После завершения реакции твердое вещество отфильтровали и промыли этанолом. Фильтрат сконцентрировали, а полученное в результате этого вещество повторно отфильтровали. Твердое вещество собрали и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 43-а в виде розового твердого вещества (0,46 г, 53%), которое затем использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

MS m/z: 155,9 [M+1]⁺

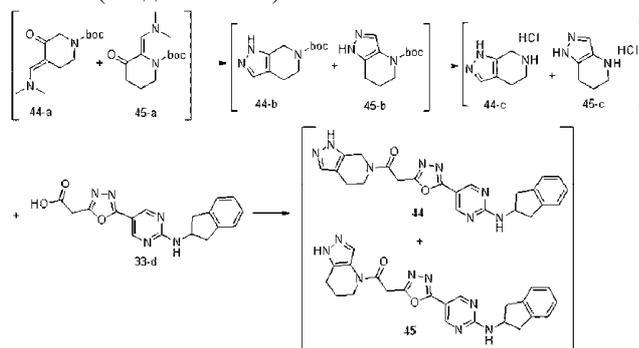
Стадия 2. Получение 1-{2-амино-4Н,5Н,6Н,7Н-[1,3]тиазол[4,5-с]пиридин-5-ил}-2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этан-1-она (соединение 43)

С использованием соединения 43-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 43.

MS m/z: 475 [M+1]⁺

¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,86 (d, 2Н), 8,41 (d, 1Н), 7,23-7,14 (m, 4Н), 6,85 (d, 2Н), 4,74-4,69 (m, 1Н), 4,57-4,31 (m, 4Н), 3,79-3,76 (m, 2Н), 3,31-3,26 (m, 2Н), 2,97-2,91 (m, 3Н), 2,62 (s, 1Н)

Пример 6-12. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[3,4-с]пиридин-6-ил}этан-1-она (соединение 44) и 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-б]пиридин-4-ил}этан-1-она (соединение 45)



Стадия 1. Получение трет-бутил (4E)-4-[(диметиламино)метилен]-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (44-а) и трет-бутил (2Z)-2-[(диметиламино)метилен]-3-оксопиперидин-1-карбоксилата (соединение 45-а)

Раствор трет-бутил 3-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 5,02 ммоль) в N,N-диметилформамиддиметилацетале (1 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. После завершения реакции растворитель удалили, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат), чтобы получить смесь указанных в заголовке соединений (44-а и 45-а) (0,89 г, 70%).

MS m/z: 255 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 4,24-4,01 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 8H), 2,39-2,08 (m, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,43 (s, 1H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[3,4-с]пиридин-6-карбоксилата (44-б) и трет-бутил 1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-б]пиридин-4-карбоксилата (соединение 45-б)

К раствору смеси (0,89 г, 3,50 ммоль) соединений 44-а и 45-а в этаноле (10 мл) добавили гидразин-гидрат (0,35 г, 6,99 ммоль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры и удалили растворитель, чтобы получить смесь указанных в заголовке соединений (44-б и 45-б) (0,64 г, 81%), которую затем использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение 1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[3,4-с]пиридина (44-с) и 1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-б]пиридина (45-с)

К раствору смеси (0,64 г, 2,86 ммоль) указанных в заголовке соединений (44-б и 45-б) в метиленхлориде (5 мл) при 0°C добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (5 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч. После завершения реакции растворитель удалили, а остаток обработали диэтиловым эфиром, чтобы образовалось твердое вещество. Преципитат отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром для получения смеси указанных в заголовке соединений в количественном соотношении (44-с и 45-с) (0,55 г).

MS m/z: 124 [M+1]⁺

Стадия 4. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[3,4-с]пиридин-6-ил}этан-1-она (соединение 44) и 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-б]пиридин-4-ил}этан-1-она (соединение 45)

С использованием смеси соединений 44-с и 45-с вместо интермедиата im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить смесь указанных в заголовке соединений 44 и 45.

(Соединение 44)

MS m/z: 443 [M+1]⁺

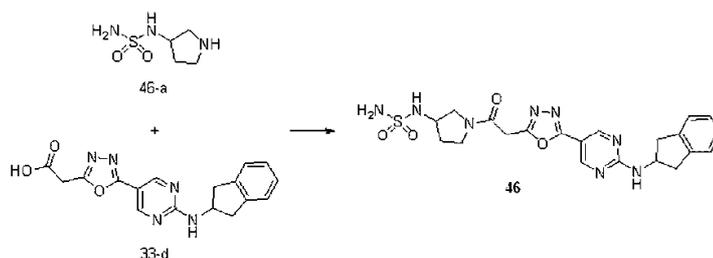
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,98-8,76 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 4H), 5,84-5,81 (m, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,79 (d, 2H), 4,16 (d, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,74 (m, 2H)

(Соединение 45)

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,85 (d, 2H), 8,42 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,72 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,27 (dd, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,04-1,94 (m, 2H)

Пример 6-13. Получение N-{1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]пирролидин-3-ил}аминосульфонида (соединение 46)



Стадия 1. Получение соли N-(пирролидин-3-ил) аминсульфонамидгидрохлорида (соединение 46-а)
 Интермедиат соль N-(пирролидин-3-ил)аминсульфонамидгидрохлорида (соединение 46-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (WO 2011160020).

MS m/z: 166 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,30 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,33-3,04 (m, 4H), 2,17-1,89 (m, 2H)

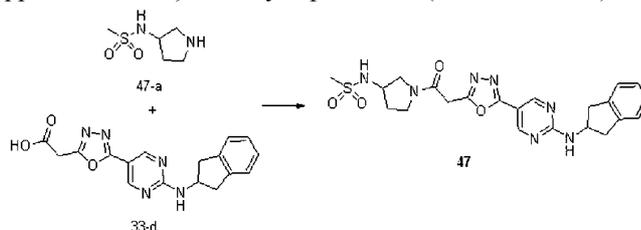
Стадия 2. Получение соли N-(пирролидин-3-ил) аминсульфонамидгидрохлорида (соединение 46-а)

С использованием соединения 46-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить соединение 46.

S m/z: 485 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,86 (s, 2H), 8,43 (d, 2H), 7,23-7,14 (m, 4H), 6,95 (dd, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,94-3,43 (m, 4H), 3,33-3,26 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,16-1,87 (m, 2H)

Пример 6-14. Получение N-{1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]пирролидин-3-ил}метансульфонамида (соединение 47)



Стадия 1. Получение N-(пирролидин-3-ил)метансульфонамида (соединение 47-а)

Интермедиат N-(пирролидин-3-ил)метансульфонамид (соединение 47-а) был получен в соответствии с хорошо известным способом (US 20110183985).

MS m/z: 166 [M+1]⁺

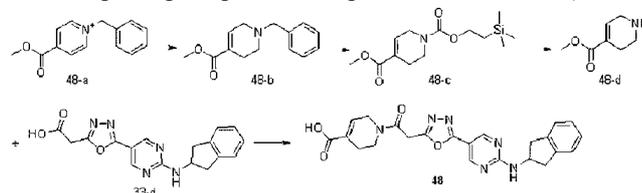
Стадия 2. N-(1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]пирролидин-3-ил}метансульфонамид (соединение 47)

С использованием соединения 47-а вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить соединение 47.

MS m/z: 484 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,85 (d, 2H), 5,41 (d, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,74-4,69 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,00-3,38 (m, 4H), 3,31-3,26 (m, 2H), 2,99-2,92 (m, 5H), 2,21-1,80 (m, 2H)

Пример 6-15. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты (соединение 48)



Стадия 1. Получение 1-бензил-4-(метоксикарбонил)пиридин-1-иума (соединение 48-а)

К раствору метилизоникотината (1,0 г, 7,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили бензилбромид (0,95 мл, 8,75 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали, чтобы удалить растворитель. Остаток обработали n-гексаном, чтобы образовалось твердое вещество. Образованное твердое вещество отфильтровали и промыли n-гексаном, чтобы получить указанное в заголовке соединение 48-а в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (1,7 г).

MS m/z: 229 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,39 (d, 2H), 8,54 (d, 2H), 7,56-7,45 (m, 5H), 3,98 (s, 3H)

Стадия 2. Получение метил 1-бензил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (соединение 48-б)

К раствору соединения 48-а (2,1 г, 9,2 ммоль) в этаноле (20 мл) добавили боргидрид натрия (0,38 г,

0,010 моль) и дистиллированную воду (4 мл) 0°C и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали для получения сырого продукта из указанного в заголовке соединения 48-b в виде желтой жидкости (1,84 г), используемой для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 232 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,33-7,24 (m, 5H), 6,88-6,87 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,14-3,12 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,41-2,41 (m, 2H)

Стадия 3. Получение 4-метил 1-[2-(триметилсилил)этил]1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-дикарбоксилата (соединение 48-c)

К раствору соединения 48-b (1,8 г, 7,9 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) при 0°C добавили 2-(триметилсилил)этилхлорформат (2,8 г, 0,016 моль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 48-c в виде бесцветной жидкости (1,34 г, 59%).

MS m/z: 286 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 6,89 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,02 (t, 2H), 0,05 (s, 9H)

Стадия 4. Получение метил 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (соединение 48-d)

К раствору соединения 48-c (0,50 г, 1,75 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавили насыщенный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 48-d в виде коричневой жидкости (0,22 г, 89%).

MS m/z: 142 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 6,95 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,32 (s, 3H)

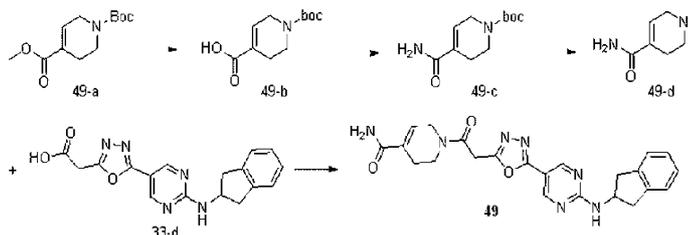
Стадия 5. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты (соединение 48)

С использованием соединения 48-d вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить соединение 48.

MS m/z: 447 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,86-8,63 (m, 2H), 8,43-8,42 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 7,00-6,69 (m, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 2H), 4,24-4,09 (m, 1H), 3,70-3,59 (m, 2H), 3,23-3,22 (m, 3H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,38-2,18 (m, 1H)

Пример 6-16. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксамида (соединение 49)



Стадия 1. Получение 1-трет-бутил 4-метил 1,2,3,6-тетрагидропиридин-1,4-дикарбоксилата (соединение 49-a)

К раствору соединения 48-d (0,33 г, 2,36 ммоль) в метиленхлориде (15 мл) медленно по очереди добавили ди-трет-бутилдикарбонат (0,76 г, 3,49 ммоль) и триэтиламин (0,6 мл, 4,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обработали 2 н. водной соляной кислотой (2 мл) и перемешивали в течение 10 мин. После добавления дополнительной дистиллированной воды (20 мл) реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 49-a в виде бесцветной жидкости (0,15 г, 27%).

MS m/z: 242 [M+1]⁺

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 6,89 (br, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 1-[(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты (соединение 49-b)

К раствору соединения 49-a (0,15 г, 0,63 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавили 1 н. водный раствор гидроксида лития (3 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь обработали 2 н. водным раствором соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже с последующей экстракцией метиленхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 49-b в виде белого твердого вещества (0,13 г, 92%).

MS m/z: 228 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 7,02 (br, 12H), 4,11 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-карбамоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-карбоксилата (соединение 49-c)

К раствору соединения 49-b (0,13 г, 0,59 ммоль) и хлорида аммония (0,16 г, 2,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7 мл) при 0°C по каплям по очереди добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,51 мл, 2,93 ммоль) и бензотриазол-1-илокси-трипирролидинофосфоний гексафторфосфат (0,46 г, 0,89 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре.

После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 49-c в виде белого твердого вещества в количественном соотношении (0,14 г).

MS m/z: 227 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 6,62 (s, 1H), 6,21-5,54 (m 2H), 4,19 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 4. Получение 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксамид (соединение 49-d)

К раствору соединения 49-c (0,14 г, 0,59 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) при 0°C добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 9 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток обработали метиленхлоридом, чтобы образовалось твердое вещество.

Образованное твердое вещество отфильтровали и промыли метиленхлоридом, чтобы получить указанное в заголовке соединение 49-d в виде белого твердого вещества (41 мг, 43%).

MS m/z: 127 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 9,12 (m, 2H), 7,54 (br, 1H), 7,18 (br, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,43 (m, 2H)

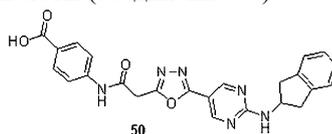
Стадия 5. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксамид (соединение 49)

С использованием соединения 49-d вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить соединение 49.

MS m/z: 446 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,83 (d, 2H), 8,42 (d, 1H), 7,43 (br, 1H), 7,26-7,12 (m, 4H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,38-4,04 (m, 4H), 3,64-3,54 (m, 2H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,42-2,21 (m, 2H)

Пример 6-17. Получение 4-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетамидо]бензойной кислоты (соединение 50)



С использованием трет-бутил 4-аминобензоата вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 6-1, чтобы получить соединение 50.

MS m/z: 457 $[\text{M}+1]^+$

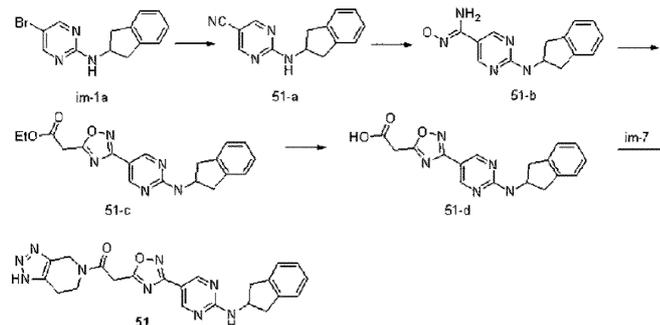
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 10,72 (s, 1H), 8,85 (d, 2H), 8,43 (d, 1H), 7,92-7,90 (m, 4H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H)

Пример 7.

Как объясняется в следующих ниже примерах от примера 7-1 до примера 7-5, соединения 51-55 были получены из интермедиата im-7, причем соединения, полученные в следующих ниже примерах вместо соединений, полученных в примере 6-1 (Стадии 4), получены аналогичным способом, как в примере 6-1.

Пример 7-1. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,2,4-

оксадиазол-5-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 51)



Стадия 1. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбонитрила (соединение 51-a)

Смесь соединения im-1a (2,5 г, 8,6 ммоль) и цианида меди (I) (1,0 г, 11,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (41 мл) перемешивали в течение 18 ч при 180°C. После завершения реакции реакционную смесь развели этилацетатом (50 мл) и дважды промыли водным раствором цианида натрия (50 мл). Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=15:85), чтобы получить указанное в заголовке соединение 51-a в виде белого твердого вещества (1,48 г, 73%).

MS m/z: 237 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,556 (s, 1H), 8,249 (s, 1H), 7,252-7,134 (m, 4H), 6,189 (d, 1H), 4,900-4,796 (m, 1H), 3,432-3,375 (m, 2H), 2,920-2,852 (m, 2H)

Стадия 2. Получение (Z)-2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]-N-гидрокси-пиримидин-5-карбоксимидамида (соединение 51-b)

Соединение 51-a (0,30 г, 1,27 ммоль), гидросиламин гидрохлорида (0,21 г, 3,02 ммоль) и карбоната калия (0,36 г, 2,59 ммоль) растворили в смеси растворителей из метанола (9 мл) и дистиллированной воды (1 мл) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили дистиллированной водой (50 мл), а затем преципитат отфильтровали, промыли дистиллированной водой и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 51-b в виде белого твердого вещества (0,2 г, 59%).

MS m/z: 270 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,76 (m, 2H), 8,53 (s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 4H), 5,82 (br, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,86-2,93 (m, 2H)

Стадия 3. Получение этил 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)ацетата (соединение 51-c)

К раствору соединения 51-b (0,37 г, 1,37 ммоль) в толуоле (18 мл) при 0°C добавили гидрид натрия (41 мг, 1,70 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь повторно охладили до 0°C и после добавления к ней этилмалонилхлорида (0,21 мл, 1,64 ммоль) смесь перемешивали в течение 9 ч при 80°C. После завершения реакции нерастворимую массу удалили с использованием целита, а фильтрат сконцентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение 51-c в виде желтого твердого вещества (0,29 мг, 58%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: δ 8,92 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 4H), 5,83 (d, 1H), 4,87-4,93 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,31 (t, 3H)

Стадия 4. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)уксусной кислоты (соединение 51-d)

С использованием соединения 51-c (0,29, 0,79 ммоль) вместо соединения 33-c, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 51-d (0,19 г, 73%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,869 (d, 2H), 8,312 (d, 1H), 7,142-7,240 (m, 4H), 4,678-4,732 (m, 1H), 4,226 (s, 2H), 3,167-3,295 (m, 2H), 2,910-2,966 (dd, 2H)

Стадия 5. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амло]пиримидин-5-ил}-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 51)

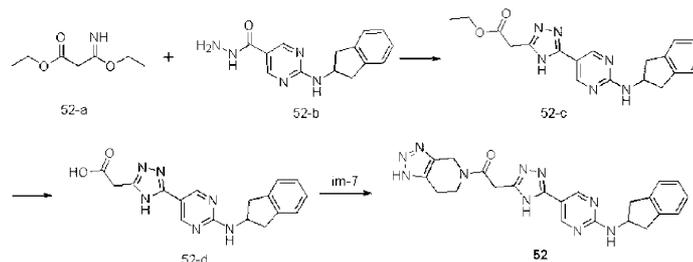
С использованием соединения 51-d вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 51.

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,81-8,86 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,80-4,51 (m,

5H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97-2,67 (m, 4H)

Пример 7-2. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 52)



Стадия 1. Получение этил 3-этокси-3-аминопропаноатгидрохлорида (соединение 52-а)

Указанное в заголовке соединение 52-а было получено в соответствии с хорошо известным способом (Synthesis, 2016, 48 (17), 2851-2862).

MS m/z: 160 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: δ 4,13-4,09 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,20-1,18 (m, 6H)

Стадия 2. Получение 2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбогидрида (соединение 52-б)

К раствору соединения im-2a (6,0 г, 0,02 моль) в этаноле (50 мл) добавили гидразингидрат (10 мл, 0,21 моль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при 80°C. После завершения реакции реакцию смесь охладили до комнатной температуры, чтобы образовалось твердое вещество, которое затем отфильтровали, промыли этанолом и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 52-б в виде белого твердого вещества (5,3 г, 83%).

MS m/z: 270[M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,58 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,69-4,63 (m, 1H) 4,41 (s, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,9(dd, 2H)

Стадия 3. Получение этил 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)ацетата (соединение 52-с)

К раствору соединения 52-а (0,88 г, 4,53 ммоль) и соединения 52-б (0,61 г, 2,26 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили триэтиламин (0,95 мл, 6,80 ммоль) и смесь перемешивали в течение 24 ч при 90°C в атмосфере азота. После завершения реакции реакцию смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=6:4 → 7:3), чтобы получить указанное в заголовке соединение 52-с в виде желтого твердого вещества (0,27 г, 33%).

MS m/z: 365 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,93 (s, 2H), 7,26-7,16 (m, 4H), 5,77 (d, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H)

Стадия 4. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)уксусной кислоты (соединение 52-д)

С использованием соединения 52-с (73 мг, 0,20 ммоль) вместо соединения 33-с, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 52-д (52 мг, 77%).

MS m/z: 337 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,82 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 4H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,92 (dd, 2H)

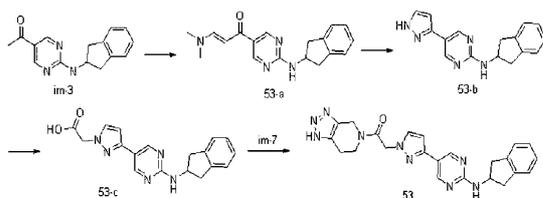
Стадия 5. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 52)

С использованием соединения 52-д (52 мг, 0,154 ммоль) вместо соединения 33-д, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 52 (10 мг, 15%).

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,80 (d, 2H), 8,08-7,82 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 4H), 4,84-4,68 (m, 3H), 4,13-3,83 (m, 4H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,95-2,73 (m, 4H)

Пример 7-3. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 53)



Стадия 1. Получение (2E)-1-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(диметиламино)проп-2-ен-1-она (соединение 53-а)

К раствору соединения im-3 (0,10 г, 0,39 ммоль) в толуоле (3 мл) добавили N,N-диметилформаид диметилацеталь (0,06 мл, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 120°C. После завершения реакции реакционную смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 53-а (0,11 г, 92%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,84 (br, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,64 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 3,41 (dd, 2H), 3,16 (br, 3H), 2,92 (br, 3H), 2,90 (dd, 2H)

Стадия 2. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(1H-пиразол-3-ил)пиримидин-2-амин (соединение 53-б)

К раствору соединения 53-а (0,11 г, 0,36 ммоль) в этаноле (15 мл) добавили гидразингидрат (0,19 г, 3,71 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 53-б в виде красного твердого вещества (97 мг, 98%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: δ 8,73 (br, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,54 (d, 1H), 5,50 (d, 1H), 4,90-4,84 (m, 1H), 3,43 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H)

Стадия 3. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 53-с)

К раствору соединения 53-б (97 мг, 0,35 ммоль) в ацетоне (12 мл) добавили карбонат калия (0,2 г, 1,4 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,06 мл, 0,64 ммоль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 13 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем растворили в метилхлориде (2 мл) и добавили к нему трифторуксусную кислоту (1,5 мл) с последующим перемешиванием в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель сконцентрировали, а остаток обработали диэтиловым эфиром, чтобы образовалось твердое вещество. Образованное твердое вещество отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение 53-с в виде бежевого твердого вещества (94 мг, 80%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,70 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,74-7,61 (m, 1H), 7,25-7,12 (m, 4H), 6,69-6,68 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,27 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H)

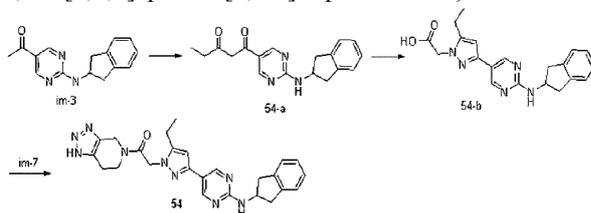
Стадия 4. Получение 2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-пиразол[4,3-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 53)

С использованием соединения 53-С вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 5 Примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 53.

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,64 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,21 (m, 4H), 6,51 (dd, 1H), 5,69 (dd, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,87-4,83 (m, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,93-2,83 (m, 4H)

Пример 7-4. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 54)



Стадия 1. Получение 1-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}пентан-1,3-диона(соединение 54-а)

К раствору соединения im-3 (80 мг, 0,32 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,5 мл) при 0°C и при перемешивании добавили гидрид натрия (20 мг, 0,63 ммоль), смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем к смеси медленно добавили раствор этилпропионата (50 мг, 0,5 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч добавили N,N-диметилформамид (0,3 мл). После перемешивания в течение 1 ч температуру реакции повысили до 50°C с последующим перемешиванием в течение 15 часов. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=2:8), чтобы получить указанное в заголовке соединения 54-а в виде коричневого твердого вещества (26 мг, 27%).

MS m/z: 310 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,92-8,64 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,21 (t, 3H)

Стадия 2. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 54-b)

Из соединения 54-а (115 мг, 0,37 ммоль), которое было получено, как приведено выше (стадия 1), аналогичным способом (Стадия 2) и (Стадия 3) примера 7-3 получили указанное в заголовке соединения 54-b в виде бежевого твердого вещества (100 мг, 3-стадийный выход составил 57%).

MS m/z: 364 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 9,96 (m, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 4,92-4,84 (m, 3H), 3,42 (dd, 2H), 3,07 (dd, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,33 (t, 3H)

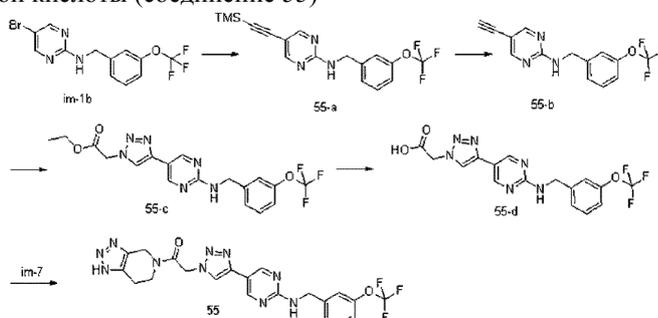
Стадия 3. Получение 2-(3-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 54)

С использованием соединения 54-b вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 54.

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,63 (d, 2H), 7,24-7,12 (m, 4H), 6,29 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 5,08-5,06 (m, 2H), 4,86-4,76 (m, 3H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,94-2,74 (m, 4H), 2,69-2,59 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H)

Пример 7-5. Получение 2-{4-[2-({3-(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}уксусной кислоты (соединение 55)



Стадия 1. Получение N-{3-(трифторметокси)фенил}метил}-5-[2-(триметилсилил)этинил]пиримидин-2-амин (соединение 55-а)

К смеси соединения im-1b (0,5 г, 1,44 ммоль), бис(трифенилфосфин)дихлорпалладия (II) (20 мг, 0,03 ммоль) и йодида меди (CuI) (11 мг, 0,06 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавили триэтиламин (3 мл, 0,02 моль) и триметилсилилацетилен (0,24 мл, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C. После завершения реакции нерастворимую массу удалили посредством фильтрования с использованием целитовой прокладки. Фильтрат трижды промыли водой. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединения 55-а в виде коричневого твердого вещества (0,55 г, 87%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,34 (s, 2H), 7,36-7,11 (m, 4H), 6,03 (br, 1H), 4,66 (d, 2H), 0,24 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 5-этинил-N-{3-(трифторметокси)фенил}метил}пиримидин-2-амин (соединение 55-b)

К раствору соединения 55-а (0,25 г, 0,68 ммоль) в метаноле (3 мл) добавили карбонат калия (0,28 г, 2,05 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (10 мл), а затем экстраги-

рвали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 55-b в виде бежевого твердого вещества (0,16 г, 80%).

MS m/z: 294 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,41 (s, 2H), 7,38-7,11 (m, 4H), 5,69 (br, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,19 (s, 1H)

Стадия 3. Получение этил 2-{4-[2-({3-(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}ацетата (соединение 55-с)

К раствору соединения 55-b (0,16 г, 0,54 ммоль) в смеси растворителей из этанола (3 мл) и дистиллированной воды (1 мл) по очереди добавили этил 2-азидоацетат (85 мг, 0,65 ммоль), сульфат меди (8,7 мг, 0,05 ммоль) и аскорбат натрия (0,11 г, 0,54 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 55-с в виде бежевого твердого вещества в количественном соотношении (0,24 г).

MS m/z: 423 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,77 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 4H), 5,67 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,74 (d, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 3H)

Стадия 4. Получение 2-{4-[2-({3-(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}уксусной кислоты (соединение 55-d)

С использованием соединения 55-с (0,24 г, 0,54 ммоль) вместо соединения 33-с, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 55-d в виде бежевого твердого вещества (0,21 г, 95%).

MS m/z: 395 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,75 (s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,47-7,21 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (s, 2H)

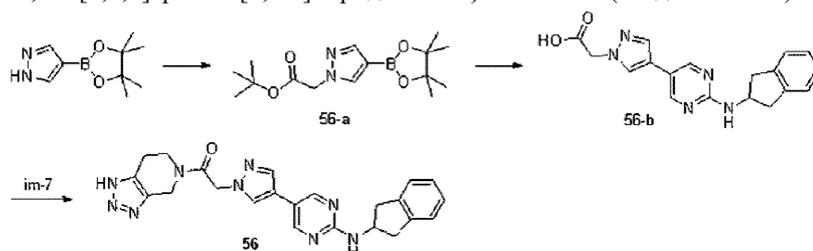
Стадия 5. Получение 2-{4-[2-({3-(трифторметокси)фенил}метил)амино]пиримидин-5-ил]-1H-1,2,3-триазол-1-ил}уксусной кислоты (соединение 55)

С использованием соединения 55-d вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 55.

MS m/z: 501 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,74 (br, 2H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,47-7,19 (m, 4H), 5,68 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,59 (d, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 2,96-2,66 (m, 2H)

Пример 8-1. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 56)



Стадия 1. Получение трет-бутил 2-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксабороран-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетата (соединение 56-a)

К смеси из 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборорана-2-ила)-1H-пиразола (0,5 г, 2,6 ммоль) и карбоната цезия (1,3 г, 3,9 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавили трет-бутилбромацетат (0,6 мл, 3,9 ммоль) и смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан =1:3), чтобы получить указанное в заголовке соединение 56-a в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 63%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,82 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,31 (s, 12H)

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 56-b)

Соединение 56-a (0,2 мг, 0,7 ммоль), соединение im-1a (0,2 г, 0,6 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (35 мг, 0,03 ммоль) и карбонат калия (0,2 мг, 1,2 ммоль) растворили в смеси растворителей из ацетонитрила и дистиллированной воды (4:1, 10 мл). После промывки газообраз-

ным азотом, смесь перемешивали в течение 12 ч при 110°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели этилацетатом (20 мл) и экстрагировали дистиллированной водой. Водный слой развели насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 56-b в виде светло-желтого твердого вещества (110 мг, 55%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

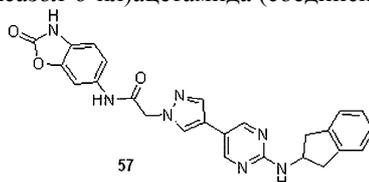
Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 56)

С использованием соединения 56-b (97 мг, 0,3 ммоль) вместо соединения 33-d реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 56 в виде белого твердого вещества (44 мг, 34%).

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ (м.д.) 8,632 (s, 2H), 8,028 (d, 1H), 7,870 (d, 1H), 7,232-7,147 (m, 4H), 5,334-5,297 (m, 2H), 4,825-4,739 (m, 3H), 3,946-3,916 (m, 2H), 3,397-3,341 (m, 2H), 2,993-2,835 (m, 4H)

Пример 8-2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-N-(2-оксо-2,3-дигидро-1,3-бензоксазол-6-ил)ацетамида (соединение 57)

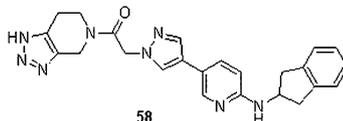


За исключением того, что вместо соединения im-7 и соединения 33-d используются соединения 27-a (54 мг, 0,40 ммоль), которое было получено в примере 5-2 (Стадия 1), и соединения 56-b (60 мг, 0,20 ммоль), которое было получено в примере 8-1 (Стадия 2) соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 57 в виде белого твердого вещества (6 мг, 7%).

MS m/z: 468 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10,349 (s, 1H), 8,540 (s, 2H), 8,099 (s, 1H), 7,840 (s, 1H), 7,588 (s, 1H), 7,435 (d, 1H), 7,183-7,091 (m, 5H), 6,981 (d, 1H), 4,972 (s, 2H), 4,613-4,560 (m, 1H), 3,249-3,191 (m, 2H), 2,891-2,834 (m, 2H)

Пример 8-3. Получение 2-(4-{6-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиридин-3-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 58)

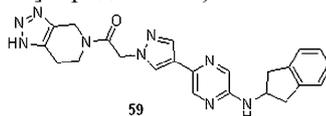


С использованием соединения im-1d вместо соединения im-1a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 и на стадии 3 примера 8-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 58, имеющее белый цвет (33 мг, 27%).

MS m/z: 441 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.д.) 8,116-8,033 (m, 3H), 7,891 (d, 1H), 7,286-7,179 (m, 4H), 7,068 (d, 1H), 5,348-5,307 (m, 2H), 4,793 (s, 2H), 4,575-4,518 (m, 1H), 3,976-3,917 (m, 2H), 3,496-3,438 (m, 2H), 3,039-2,987 (m, 2H), 2,977-2,832 (m, 2H)

Пример 8-4. Получение 2-(4-{5-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-2-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 59)

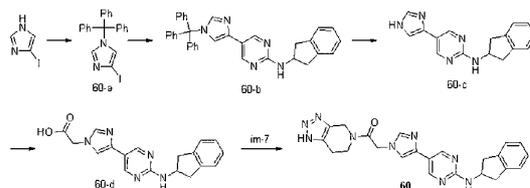


С использованием соединения im-1e вместо соединения im-1a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 и на стадии 3 примера 8-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 59, имеющее белый цвет (25 мг, 12%).

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ (м.д.) 8,273 (s, 1H), 8,042-8,013 (d, 1H), 7,927-7,914 (d, 1H), 7,866 (s, 1H), 7,230-7,125 (m, 4H), 5,328-5,291 (m, 2H), 4,833-4,796 (m, 2H), 4,690-4,657 (m, 1H), 3,974-3,910 (m, 2H), 3,391-3,333 (m, 2H), 2,956-2,848 (m, 4H)

Пример 9. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 60)



Стадия 1. Получение 4-йод-1-(трифенилметил)-1H-имидазола (соединение 60-а)

К раствору 4-йодимидазола (4-йод-1H-имидазола) (3,0 г, 0,015 моль) и хлортрифенилметила (6,0 г, 0,021 моль) в безводном N,N-диметилформамиде (50 мл) при 0°C медленно добавили триэтиламин (7,2 мл, 0,052 моль) и смесь перемешивали в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, развели дистиллированной водой (100 мл) и перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. После этого преципитат отфильтровали, а фильтрат промыли дистиллированной водой и диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение 60-а в виде белого твердого вещества (4,4 г, 66%).

MS m/z: 437 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,34-7,36 (m, 9H), 7,32 (s, 1H), 7,10-7,12 (m, 6H), 6,91 (s, 1H)

Стадия 2. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил]пиримидин-2-амин (соединение 60-б)

Смесь соединения im-4 (0,69 г, 2,03 ммоль), соединения 60-а (0,68 г, 1,56 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,18 г, 0,16 ммоль) и 2 н. водного раствора карбоната натрия (2,5 мл) в 1,4-диоксане (10 мл) промыли газообразным азотом и перемешивали в течение 9 ч при 100°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 60-б в виде красного твердого вещества (0,65 г, 80%).

MS m/z: 520 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,61 (br, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 11H), 7,15-7,24 (m, 8H), 7,00 (s, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,79-4,83 (m, 1H), 3,39 (dd, 2H), 2,86 (dd, 2H)

Стадия 3. Получение N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-5-(1H-имидазол-4-ил)пиримидин-2-амин (соединение 60-с)

К раствору соединения 60-б (0,68 г, 1,31 ммоль) в метиленхлориде (20 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и анизол (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже, с последующей промывкой метиленхлоридом. Слой водного раствора обработали 2 н. водным раствором гидроксида натрия, чтобы отрегулировать pH до 10 или выше, затем повторно экстрагировали метиленхлоридом и этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 60-с в виде темно-коричневого твердого вещества (0,27 г, 73%).

MS m/z: 278 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,68 (s, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 4H), 7,19 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,83-4,85 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,90 (dd, 2H)

Стадия 4. Получение 2-(4-{2[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 60-д)

К раствору соединения 60-с (0,22 г, 0,79 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (15 мл) при 0°C добавили гидрид натрия (29 мг, 1,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь повторно охладили до 0°C. После добавления к ней трет-бутилбромацетата (0,13 мл, 0,87 ммоль) смесь перемешивали в течение 9 ч при 80°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток затем растворили в метиленхлориде (2 мл). После добавления трифторуксусной кислоты (1,5 мл), смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции удалили растворитель, а остаток промыли диэтиловым эфиром, чтобы образовалось твердое вещество. Образованное твердое вещество отфильтровали и промыли диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение 60-д в виде бежевого твердого вещества (0,16 г, 2-стадийный выход составил 60%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,67 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 5,68 (d, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H)

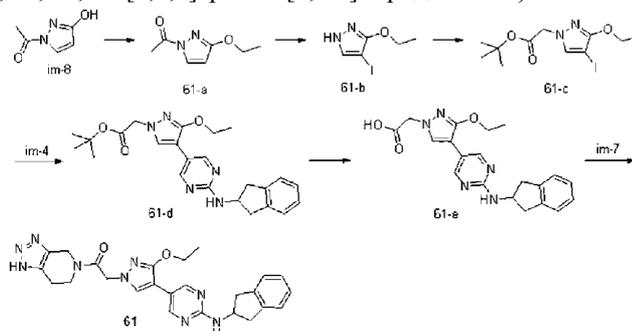
Стадия 5. Получение 2-(4-{2[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-1-ил)-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил)этан-1-она (соединение 60)

С использованием соединения 60-d (50 мг, 0,14 ммоль) вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 60 в виде розового твердого вещества (17 мг, 28%).

MS m/z: 442[M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,64 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,20 (d, 2H), 4,76-4,60 (m, 3H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,93-2,67 (m, 4H)

Пример 10-1. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этокси-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 61)



(Стадия 1. Получение 1-(3-этокси-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (соединение 61-a))

К раствору соединения im-8 (3,24 г, 0,026 моль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) по очереди добавили карбонат калия (7,10 г, 0,051 моль) и бромэтан (3,83 мл, 0,051 моль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 61-a в виде светло-коричневого твердого вещества (3,74 г, 76%).

MS m/z: 155 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,06 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,41 (t, 2H)

Стадия 2. Получение 3-этокси-4-йод-1H-пиразоля (соединение 61-b)

К раствору соединения 61-a (3,2 г, 0,021 моль) в смеси растворителей из дистиллированной воды (100 мл) и этанола (50 мл) по очереди добавили йодид натрия (3,4 г, 0,022 ммоль), йод (7,9 г, 31,134 ммоль) и карбонат калия (11,5 г, 83,024 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, чтобы образовалось твердое вещество, которое затем отфильтровали и промыли дистиллированной водой, чтобы получить указанное в заголовке соединение 61-b в виде желтого твердого вещества (4,1 г, 83%).

MS m/z: 239 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 12,27 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 2-(3-этокси-4-йод-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 61-c)

К раствору соединения 61-b (0,36 г, 1,59 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) по очереди добавили карбонат цезия (0,73 г, 2,25 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,3 мл, 2,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан =1:9 → 3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 61-c в виде светло-коричневой жидкости (0,39 г, 82%).

MS m/z: 353 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,29 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (t, 3H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этокси-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 61-d)

К смеси соединения 61-c (0,46 г, 1,58 ммоль) и соединения im-4 (0,58 г, 1,70 ммоль) в смеси растворителей из 1,4-диоксана (6 мл) и дистиллированной воды (2 мл) добавили тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,15 г, 0,13 ммоль) и карбонат натрия (0,42 мг, 3,93 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C в атмосфере азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели добавленной дистиллированной водой (50 мл) и провели экстракцию этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение

61-d в виде желтого твердого вещества (0,37 г, 65%). MS m/z: 436 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,56 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,34 (d, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,90 (dd, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 3H)

Стадия 5. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этокси-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 61-e)

К раствору соединения 61-d (0,37 г, 0,85 ммоль) в метилхлориде (3 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (3 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, полученное в результате твердое вещество отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 61-e в виде светло-коричневого твердого вещества (0,29 г, 89%).

MS m/z: 380 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,60 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,35 (t, 3H)

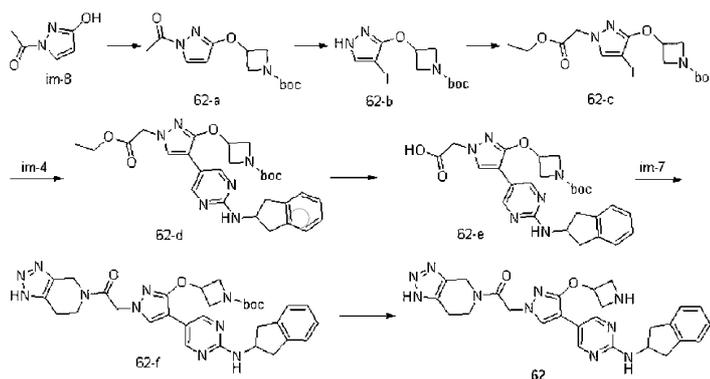
Стадия 6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этокси-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 61)

С использованием соединения 61-e (30 мг, 0,08 ммоль) вместо соединения 33-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 6-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 61 в виде белого твердого вещества (11 мг, 41%).

MS m/z: 486[M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,13 (d, 2H), 4,76-4,58 (m, 3H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 4H), 1,35-1,31 (m, 3H)

Пример 10-2. Получение 2-[3-(азетидин-3-илокси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-онгидрохлорида (соединение 62)



Стадия 1. Получение трет-бутил 3-[(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)окси]азетидин-1-карбоксилата (соединение 62-a)

К смеси соединения im-8 (0,50 г, 3,96 ммоль) и 1-N-трет-бутоксикарбонил-3-гидроксиазетидина (0,89 г, 5,15 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C по очереди добавили трифенилфосфин (1,56 г, 5,94 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (1,17 мл, 5,95 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 ч при 50°C в атмосфере азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-a в виде светло-желтой жидкости (0,86 г, 77%).

MS m/z: 282[M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 3-[(4-йод-1H-пиразол-3-ил)окси]азетидин-1-карбоксилата (соединение 62-b)

С использованием соединения 62-a (0,86 г, 3,05 ммоль) вместо соединения 61-a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-b в виде белого твердого вещества (0,71 г, 64%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,34-4,05 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 3-{[1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-йод-1H-пиразол-3-ил]окси}азетидин-

1-карбоксилата (соединение 62-с)

С использованием соединения 62-b (0,30 г, 0,82 ммоль) и этилбромацетата (0,18 мл, 1,23 ммоль) вместо соединения 61-b и трет-бутилбромацетата, соответственно, реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-с в виде белого твердого вещества (0,39 г, 99%).

MS m/z: 452 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,31 (s, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,26-4,20 (m, 4H), 4,01 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 3H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 3-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)окси]азетидин-1-карбоксилата (соединение 62-d)

С использованием соединения 62-с (0,39 г, 0,81 ммоль) вместо соединения 61-с, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-d в виде желтого твердого вещества (0,32 г, 71%).

MS m/z: 535 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,52 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,14 (m, 4H), 5,51 (d, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 4H), 4,01 (dd, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 3H)

Стадия 5. Получение 2-[3-({-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил}окси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 62-e)

К раствору соединения 62-d (0,10 г, 0,19 ммоль) в смеси растворителей из тетрагидрофурана (2 мл) и дистиллированной воды (1 мл) добавили гидроксид лития (40 мг, 0,94 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавили 2 н. водный раствор соляной кислоты, чтобы отрегулировать pH до 2 или ниже, с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-e в виде желтого твердого вещества (80 мг, 84%).

MS m/z: 507 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,58 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,27 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 1,38 (s, 9H)

Стадия 6. Получение трет-бутил 3-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)окси]азетидин-1-карбоксилата (соединение 62-f)

С использованием соединения 62-e (80 мг, 0,16 ммоль) вместо соединения 61-e реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62-f в виде светло-желтого твердого вещества (82 мг).

MS m/z: 613 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,52 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,49 (d, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,92-4,29 (m, 5H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,93-2,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

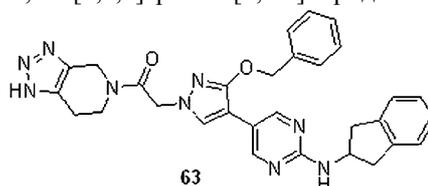
Стадия 7. Получение 2-[3-(азетидин-3-илокси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-онгидрохлорида (соединение 62)

К раствору соединения 62-f в метиленхлориде (1 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, полученное в результате твердое вещество отфильтровали, промыли метиленхлоридом и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 62 в виде светло-желтого твердого вещества (42 мг, 2-стадийный выход составил 48%)

MS m/z: 513 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,03-8,73 (m, 2H), 8,61 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,18-5,10 (m, 3H), 4,75-4,62 (m, 3H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,94-2,74 (m, 4H)

Пример 10-3. Получение 2-[3-(бензилокси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 63)



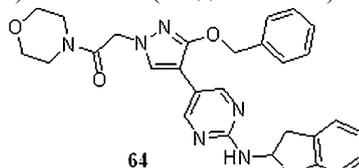
С использованием бензилбромида вместо бромэтана реакцию провели таким же образом, как в

примере 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 63.

MS m/z: 548 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 12,58 (br, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 5H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,45 (d, 1H), 5,27 (d, 2H), 4,96 (br, 2H), 4,84-4,74 (m, 3H), 3,89 (dt, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,92-2,80 (m, 4H)

Пример 10-4. Получение 2-[3-(бензилокси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-(морфолин-4-ил)этан-1-она (соединение 64)



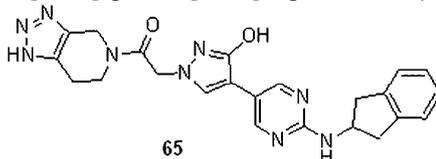
64

С использованием морфолина вместо соединения im-7, реакцию провели так же, как в примере 10-3, чтобы получить указанное в заголовке соединение.

MS m/z: 511 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 2,38-7,29 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,82-4,74 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 6H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H)

Пример 10-5. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 65)



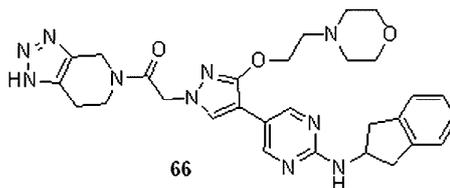
65

К раствору соединения 63 (60 мг, 0,11 ммоль) в смеси растворителей из метанола (3 мл) и этилацетата (0,5 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 75 мг) и смесь перемешивали в течение 15 ч под давлением водорода (1 атм). После завершения реакции катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=7:93), чтобы получить указанное в заголовке соединение 65 в виде темно-коричневого твердого вещества (1,6 мг, 3,2%).

MS m/z: 458 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 10,34 (bs, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,64 (br, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,90 (dd, 2H), 2,86-2,69 (m, 2H)

Пример 10-6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[2-(морфолин-4-ил)этокси]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 66)



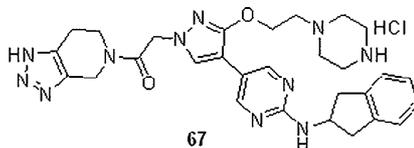
66

С использованием 4-(2-хлорэтил)морфолина вместо бромэтана, реакцию провели так же, как в примере 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 66.

MS m/z: 571 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,51 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,41 (dd, 2H), 2,94-2,78 (m, 6H), 2,61-2,54 (m, 4H)

Пример 10-7. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[2-(пиперазин-1-ил)этокси]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 67)



67

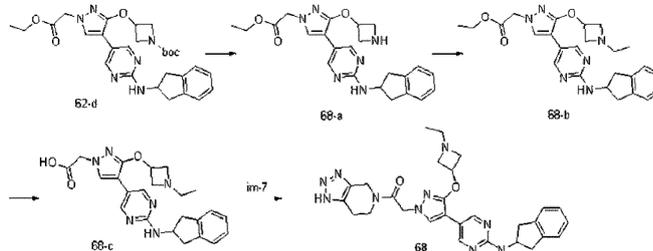
С использованием трет-бутил 4-(2-хлорэтил)пиперазин-1-карбоксилата вместо бромэтана, реакцию провели так же, как в примере 10-1 и на стадии 7 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке

соединение 67.

MS m/z: 570 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,49 (brs, 2H), 8,61 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 5,18 (d, 2H), 4,77-4,62 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,82-3,37 (m, 8H), 3,27 (dd, 2H), 2,94-2,67 (m, 4H)

Пример 10-8. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(1-этилазетидин-3-ил)окси]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H, 5H, 6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 68)



Стадия 1. Получение этил 2-[3-(азетидин-3-илокси)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]ацетатгидрохлорида (соединение 68-a)

К раствору соединения 62-d (0,10 г, 0,19 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, а остаток затем отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 68-a в виде светло-коричневого твердого вещества в количественном соотношении (90 мг).

MS m/z 435 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,03-9,24 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 5,24-5,18 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 2H), 4,34-4,13 (m, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 1,24-1,20 (m, 3H)

Стадия 2. Получение этил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(1-этилазетидин-3-ил)окси]-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 68-b)

К раствору соединения 68-a (90 мг, 0,19 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) по очереди добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,1 мл, 0,44 ммоль) и бромэтан (16 мкл, 0,21 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 68-b в виде белого твердого вещества (40 мг, 45%).

MS m/z: 463 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,16-7,15 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,41 (dd, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,30 (t, 3H), 1,02 (t, 3H)

Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(1-этилазетидин-3-ил)окси]-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 68-c)

С использованием соединения 68-b (0,10 г, 0,19 ммоль) вместо соединения 62-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-2, чтобы получить сырой продукт указанного в заголовке соединения 68-c в виде желтого твердого вещества (37 мг), который затем используется для следующей реакции без дополнительной очистки.

MS m/z: 435 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,53 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 0,89 (t, 3H)

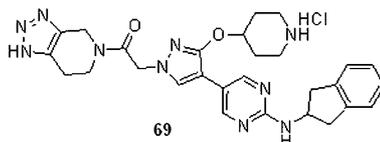
Стадия 4. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(1-этилазетидин-3-ил)окси]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 68)

С использованием соединения 68-c (37 мг, 0,086 ммоль) вместо соединения 62-e, реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 68 в виде белого твердого вещества (12 мг, 26%).

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,11 (d, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,93-2,73 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 2H), 0,87 (t, 3H)

Пример 10-9. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперидин-4-илокси)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 69)

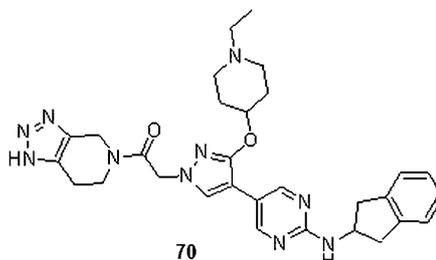


С использованием трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата вместо 1-N-трет-бутоксикарбонил-3-гидроксиазетидина, реакцию провели так же, как в примере 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 69.

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,89 (br 1H), 8,76 (br, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,98-7,68 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 4H), 5,34 (d, 2H), 4,88-4,61 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,44 (dd, 2H), 3,04-3,22 (m, 4H), 2,96-2,71 (m, 4H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H)

Пример 10-10. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(1-этилпиперидин-4-ил)окси]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 70)

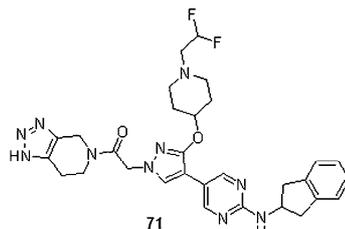


С использованием соединения 69 вместо соединения 68-а, реакцию провели так же, как на стадии 2 примера 10-8, чтобы получить указанное в заголовке соединение 70.

MS m/z: 569 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,55 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,28-7,12 (m, 4H), 5,11 (d, 2H), 4,79-4,58 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 6H), 2,94-2,71 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,24 (m, 3H)

Пример 10-11. Получение 2-(3-{[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]окси}-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 71)

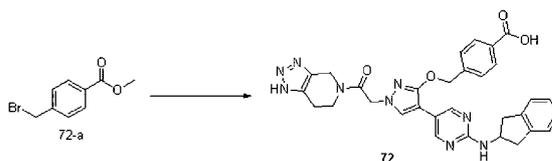


С использованием 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната вместо бромэтана реакцию провели так же, как в примере 10-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение 71.

MS m/z: 605 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,543 (s, 2H), 7,514 (d, 1H), 7,245-7,160 (m, 4H), 6,033-5,732 (m, 1H), 5,483 (d, 1H), 4,933 (d, 2H), 4,847-4,694 (m, 4H), 3,962-3,832 (m, 2H), 3,435-3,379 (m, 2H), 2,926-2,842 (m, 4H), 2,787-2,702 (m, 4H), 2,536-2,490 (m, 2H), 2,040-1,888 (m, 4H).

Пример 10-12. Получение 4-{[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)окси]метил}бензойной кислоты (соединение 72)



(Стадия 1) Получение метил 4-(бромметил)бензоата (соединение 72-а)

К раствору метил 4-(гидроксиметил)бензоата (1,0 г, 6,0 ммоль) в бензоле (40 мл) при 0°C по очере-

ди добавили трифенилфосфин (3,2 г, 12,0 ммоль) и тетрабромид углерода (4,0 г, 12,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 часов. После завершения реакции добавили н-гексан (60 мл), а нерастворимую массу удалили посредством фильтрования. Фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении, а остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 72-а в виде белого твердого вещества (1,07 г, 78%).

MS m/z: 230 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,02 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)

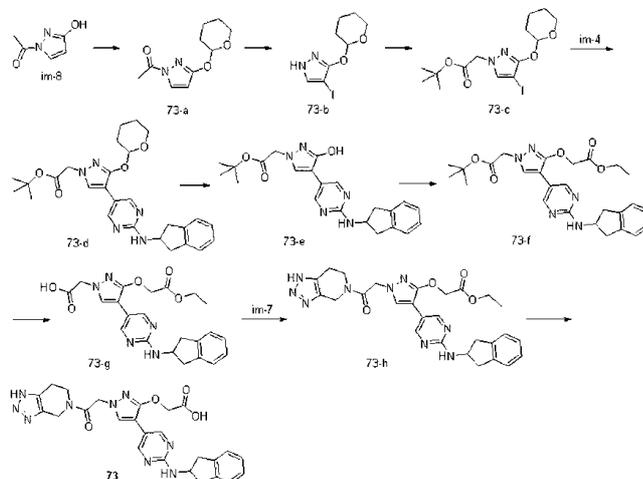
Стадия 2. Получение 4-[[4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)окси]метил]бензойной кислоты (соединение 72)

С использованием соединения 72-а вместо бромэтана, реакцию провели так же, как в примере 10-1 и на стадии 5 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 72.

MS m/z: 592 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-7,93 (m, 3H), 7,59 (t, 2H), 7,25-7,12 (m, 4H), 5,38-5,30 (m, 2H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H)

Пример 10-13. Получение 2-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)окси]уксусной кислоты (соединение 73)



Стадия 1. Получение 1-[3-(оксан-2-илокси)-1H-пиразол-1-ил]этан-1-она (соединение 73-а)

К раствору соединения im-8 (1,0 г, 7,9 ммоль) в метилхлориде (20 мл) по очереди добавили п-толуолсульфоновую кислоту (0,4 г, 1,6 ммоль) и 2',4'-дигидроксиацетофенон (2,2 мл, 23,8 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь нагрели до 40°C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=2:8), чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-а в виде светло-коричневой жидкости (0,5 г, 30%).

MS m/z: 211 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,10 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,74 (t, 1H), 3,97-3,49 (m, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,03-1,51 (m, 6H)

Стадия 2. Получение 4-йод-3-(оксан-2-илокси)-1H-пиразола (соединение 73-б)

С использованием соединения 73-а (0,5 г, 2,4 ммоль) вместо соединения 61-а реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-б в виде светло-коричневой жидкости (0,68 г, 96%).

MS m/z: 295 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,07 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,82-5,81 (m, 1H), 4,06-3,50 (m, 2H), 2,01-1,52 (m, 6H)

(Стадия 3) Получение трет-бутил 2-[4-йод-3-(оксан-2-илокси)-1H-пиразол-1-ил]ацетата (соединение 73-с)

С использованием соединения 73-б (0,68 г, 2,41 ммоль) вместо соединения 61-б, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 3 Примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-с в виде белого твердого вещества (0,29 г, 29%).

MS m/z: 409 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 2,66-2,05 (m, 6H), 1,46 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(оксан-2-илокси)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 73-d)

С использованием соединения 73-с (0,29 г, 0,70 ммоль) вместо соединения 61-с, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 4 Примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-d в виде желтого твердого вещества (0,28 г, 81%).

MS m/z: 492 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,58 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,83-4,49 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 3H), 1,97-1,63 (m, 6H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 5. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 73-e)

К раствору соединения 73-d (0,28 г, 0,57 ммоль) в метаноле (1 мл) добавили п-толуолсульфоновую кислоту (0,4 г, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, полученное в результате твердое вещество отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-e в виде белого твердого вещества (0,18 г, 78%).

MS m/z: 408 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 4,69-4,58 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

Стадия 6. Получение этил 2-({1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-3-ил}окси)ацетата (соединение 73-f)

К раствору соединения 73-e (0,14 г, 0,35 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавили этилбромацетат (0,04 мл, 0,35 моль) и карбонат калия (72 мг, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-f в виде темно-коричневого твердого вещества (92 мг, 53%).

MS m/z: 494 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,58 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,43 (d, 1H), 4,84-4,80 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (t, 3H)

Стадия 7. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(2-этокси-2-оксоэтокси)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 73-q)

С использованием соединения 73-f (92 мг, 0,19 ммоль) вместо соединения 61-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-g в виде желтого твердого вещества (72 мг, 90%).

MS m/z: 438 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,60 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,65-4,65 (m, 1H), 3,27 (dd, 2H), 2,59 (dd, 2H), 1,20 (t, 3H)

Стадия 8. Получение этил 2-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)окси)ацетата (соединение 73-h)

С использованием соединения 73-g (72 мг, 0,16 ммоль) вместо соединения 61-e, реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73-h в виде желтого твердого вещества в количественном соотношении (95 мг).

MS m/z: 544 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,56 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 5,54 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,82-4,72 (m, 5H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (dd, 2H), 2,88 (m, 4H), 1,27 (t, 3H)

Стадия 9. Получение 2-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)окси)уксусной кислоты (соединение 73)

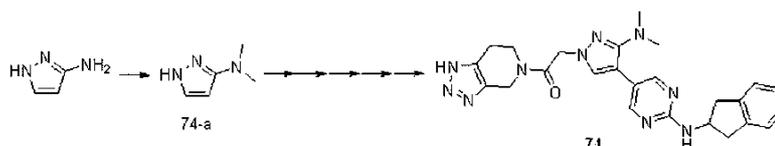
С использованием соединения 73-h (95 мг, 0,18 ммоль) вместо соединения 62-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 73 в виде светло-желтого твердого вещества (20 мг, 22%).

MS m/z: 516 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,67-8,58 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,09 (d, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 4H), 4,11-3,81 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 4H)

Пример 10-14. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(диметиламино)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она

(соединение 74)



Стадия 1. Получение N,N-диметил-1H-пиразол-3-амин (соединение 74-а)

К раствору 3-аминопиразола (1,57 г, 0,019 моль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавили параформальдегид (1,70 г, 0,057 моль) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После повторного охлаждения до 0°C добавили цианоборогидрид натрия (3,56 г, 0,057 моль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры, развели дистиллированной водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=6:4), чтобы получить указанное в заголовке соединение 74-а в виде светло-коричневой жидкости (0,64 г, 30%).

MS m/z: 112 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,72 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 2,88 (s, 6H)

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(диметиламино)-1H-пиразол-1-ил)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 74)

С использованием соединения 74-а (0,37 г, 3,36 ммоль) вместо соединения 61-а, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2-6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 74 в виде белого твердого вещества (23 мг, 5-стадийный выход составил 3%).

MS m/z: 485 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,46 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,57 (d, 1H), 5,08 (d, 2H), 4,84-4,71 (m, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,72 (s, 6H)

Пример 10-15. Получение 4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (соединение 75)



Стадия 1. Получение этил 4-йод-1H-пиразол-3-карбоксилата (соединение 75-а)

К раствору этилпиразол-3-карбоксилата (1,00 г, 7,14 ммоль) в ацетонитриле (28 мл) по очереди добавили N-йодсукцинимид (1,77 г, 7,85 ммоль) и трифторуксую кислоту (0,16 мл, 2,14 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли 5% водным гидрокарбонатом натрия и дистиллированной водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=4:6), чтобы получить указанное в заголовке соединение 75-а в виде желтого твердого вещества (1,69 г, 89%).

MS m/z: 267 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 12,067 (s, 1H), 7,805 (s, 1H), 4,477-4,424 (q, 2H), 1,468-1,431 (t, 3H) м.д.

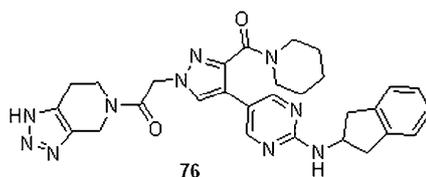
Стадия 2. Получение 4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (соединение 75)

С использованием соединения 75-а (1,69 г, 6,35 ммоль) вместо соединения 61-b, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 3-Стадии 6 примера 10-1 и на Стадии 5 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 75.

MS m/z: 592 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,381 (s, 2H), 7,921 (d, 1H), 7,518 (d, 1H), 7,225-7,124 (m, 4H), 5,394 (d, 2H), 4,773 (s, 1H), 4,679-4,588 (m, 2H), 3,828 (m, 2H), 3,283-3,225 (m, 2H), 2,930-2,746 (m, 6H) м.д.

Пример 10-16. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперидин-1-карбонил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 76)

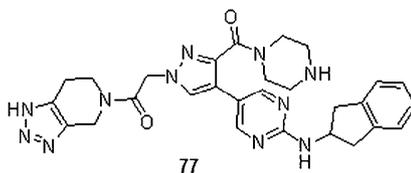


К раствору соединения 73 (26 мг, 0,054 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавили пиперидин (11,0 мкл, 0,11 ммоль), с последующим поочередным добавлением при 0°C бензотриазол-1-ил-оксипиперидинофосфоний гексафторфосфата (42 мг, 0,081 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (47,0 мкл, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метилхлорид=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 76 в виде белого твердого вещества (15 мг, 51%).

MS *m/z*: 553 [M+]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,354 (s, 2H), 8,029 (d, 1H), 7,556 (d, 1H), 7,225-7,128 (m, 4H), 5,338 (d, 2H), 4,729 (d, 2H), 4,641-4,570 (m, 1H), 3,830 (m, 2H), 3,583 (m, 2H), 3,312-3,222 (m, 4H), 2,920-2,731 (m, 4H), 1,564-1,492 (m, 4H), 1,308-1,235 (m, 2H) м.д.

Пример 10-17. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперазин-1-карбонил)-1H-пирозол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-онгидрохлорида (соединение 77)

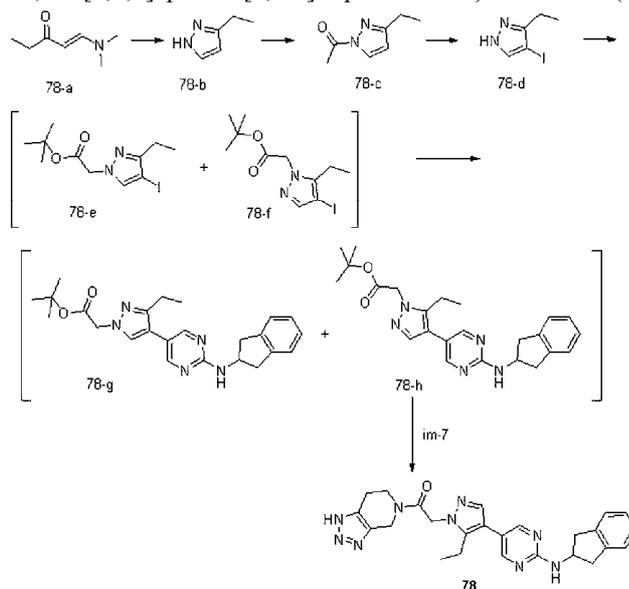


С использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазина вместо пиперидина, реакцию провели так же, как в примере 10-16 и на Стадии 7 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 77.

MS *m/z*: 554 [M+]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,954 (m, 2H), 8,408 (s, 2H), 8,056 (d, 1H), 7,614 (d, 1H), 7,229-7,132 (m, 4H), 5,372 (d, 2H), 4,779 (s, 1H), 4,682-4,614 (m, 2H), 3,829-3,783 (m, 6H), 3,284-3,226 (m, 2H), 3,164-3,085 (m, 4H), 2,936-2,748 (m, 6H) м.д.

Пример 11-1. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пирозол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 78)



Стадия 1. Получение (1E)-1-(диметиламино)пент-1-ен-3-она (соединение 78-а)

Смесь 2-бутанона (10 мл, 0,11 моль) и *N,N*-диметилформамиддиметилацетата (10 мл, 0,075 моль) перемешивали в течение 9 ч при 110°C. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры и удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение 78-а (8,3 г, 86%).

MS *m/z*: 128 [M+]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,47 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,25 (m, 2H),

0,95 (t, 3H)

Стадия 2. Получение 3-этил-1H-пиразола (соединение 78-b)

К раствору соединения 78-a (8,3 г, 0,065 моль) в этаноле (20 мл) при перемешивании добавили гидразингидрат (4,9 мл, 0,098 моль) и смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения реакции смесь охладили до комнатной температуры и удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение 78-b в виде желтой жидкости в количественном соотношении (6,2 г).

MS m/z: 97 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,50 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,29 (t, 3H)

Стадия 3. Получение 1-(3-этил-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (соединение 78-c)

С использованием соединения 78-b (6,2 г, 0,065 моль) вместо соединения im-8-a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера получения 8, чтобы получить указанное в заголовке соединение 78-c в виде желтой жидкости (1,8 г, 20%).

MS m/z: 139 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,15 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 2,73-2,65 (m, 5H), 1,27 (t, 3H)

Стадия 4. Получение 3-этил-4-йод-1H-пиразола (соединение 78-d)

С использованием соединения 78-c (1,8 г, 0,013 моль) вместо соединения 61-a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 78-d в количественном соотношении (2,9 г).

MS m/z: 223 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,55 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,29 (t, 3H)

Стадия 5. Получение трет-бутил 2-(3-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 78-e) и трет-бутил 2-(5-этил-4-йод-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 78-f)

С использованием соединения 78-d (2,9 г, 0,013 моль) вместо соединения 61-b реакцию провели таким же образом, как на стадии 3 примера 10-1, чтобы получить смесь указанных в заголовке соединений 78-e и 78-f в виде желтой жидкости (3,5 г, 80%), которая затем используется для следующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия 6. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 78-q) и трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 78-h)

С использованием смеси соединений 78-e и 78-f (0,65 г, 1,93 ммоль) вместо соединения 61-c, реакцию провели таким же образом, как на стадии 4 примера 10-1, а затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=2:8), чтобы получить указанные в заголовке соединения, каждое в виде коричневого твердого вещества.

Соединение 78-d: трет-бутил

2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетат (0,36 г)

MS m/z: 420 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,32 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (t, 3H)

Соединение 78-h: трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетата (0,094 г)

MS m/z: 420 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,41 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,86-4,78 (m, 3H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (t, 3H)

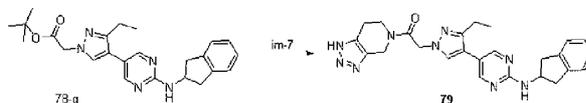
Стадия 7. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-5-этил-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 78)

С использованием соединения 78-h (0,094 г, 0,22 ммоль), реакцию провели таким же образом, как на Стадии 5 и Стадии 6 Примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 78 в виде бежевого твердого вещества (45 мг, 43%).

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,36 (s, 2H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25-7,13 (m, 4H), 5,28-5,26 (m, 2H), 4,83-4,60 (m, 3H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,76-2,61 (m, 6H), 1,08 (t, 3H)

Пример 11-2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 79)

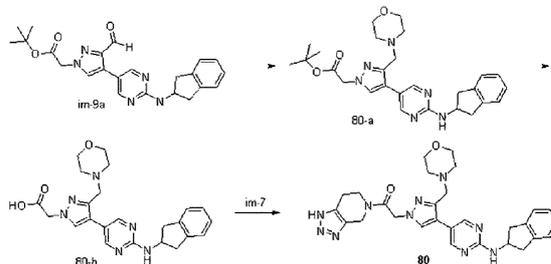


С использованием соединения 78-g (0,36 г, 0,86 ммоль) вместо соединения 78-h, реакцию провели таким же образом, как на стадии 7 примера 11, чтобы получить указанное в заголовке соединение 79 (24 мг, 38%).

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,35 (s, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,23-5,19 (m, 2H), 4,77-4,60 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,94-2,71 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 3H)

Пример 12-1. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(морфолин-4-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 80)



Стадия 1. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(морфолин-4-илметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 80-а)

К раствору соединения im-9a (0,19 г, 0,44 ммоль) в метаноле (4 мл) по очереди добавили морфолин (0,07 мл, 0,66 ммоль), цианоборгидрид натрия (50 мг, 0,79 ммоль) и уксусную кислоту (0,03 мл, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После удаления растворителя смесь развели этилацетатом, промыли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и дистиллированной водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=1:99), чтобы получить указанное в заголовке соединение 80-а в виде белого твердого вещества (0,14 г, 64%).

MS m/z: 491 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,55 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(морфолин-4-илметил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 80-b)

С использованием соединения 80-а (0,14 г, 0,28 ммоль) вместо соединения 61-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 80-b в виде белого твердого вещества (90 мг, 73%).

MS m/z: 435 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 10,56 (br, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,96-3,64 (m, 4H), 3,28-3,08 (m, 6H), 2,92 (dd, 2H)

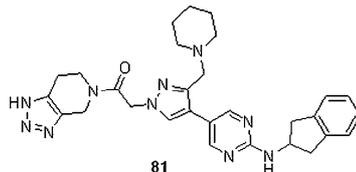
Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(морфолин-4-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 80)

С использованием соединения 80-b (230 мг, 0,28 ммоль) вместо соединения 61-e, реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 80 в виде белого твердого вещества (80 мг, 53%).

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,56 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,25 (d, 2H), 4,79-4,61 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,94-2,71 (m, 4H), 2,36 (m, 4H)

Пример 12-2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперидин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 81)

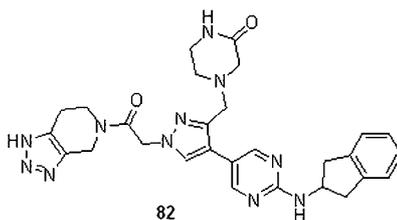


С использованием пиперидина вместо морфолина, реакцию провели так же, как в примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 81 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 539 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,47 (br, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,27-7,15 (m, 4H), 5,44 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,89-4,72 (m, 3H), 3,91 (dt, 2H), 3,55 (br, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,81 (m, 4H), 2,49 (br, 4H), 1,25 (br, 2H)

Пример 12-3. Получение 4-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил]пиперазин-2-она (соединение 82)

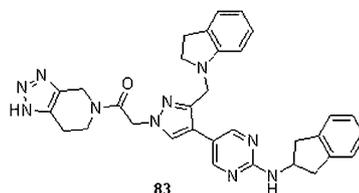


с использованием 2-пиперазинона вместо морфолина, реакцию провели так же, как в примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 82 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,53 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 5,27 (d, 2H), 4,79-4,58 (m, 3H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,280 (dd, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,96-2,41 (m, 6H), 2,59-2,52 (m, 2H)

Пример 12-4. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(2,3-дигидро-1H-индол-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 83)

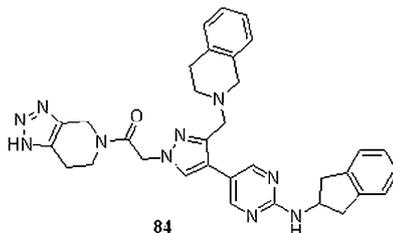


С использованием 2,3-дигидро-1H-индола вместо морфолина, реакцию провели так же, как в Примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 83 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 573 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 13,12 (br, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 5,53 (d, 1H), 5,18-5,12 (m, 2H), 4,82-4,68 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,49 (dd, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 6H)

Пример 12-5. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 84)

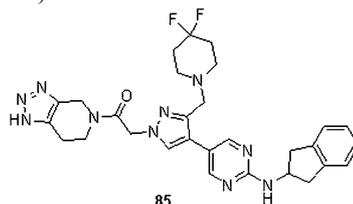


С использованием 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина вместо морфолина, реакцию провели так же, как в примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 84 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 587 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,548 (s, 2H), 7,609 (s, 1H), 7,236-7,154 (m, 4H), 7,097-6,982 (m, 4H), 5,387 (d, 1H), 5,134 (d, 2H), 4,864-4,780 (m, 3H), 3,995-3,893 (m, 2H), 3,678-3,661 (m, 4H), 3,420-3,361 (m, 2H), 2,915-2,781 (m, 8H) м.д.

Пример 12-6. Получение 2-{3-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил}-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этан-1-онгидрофторида (соединение 85)

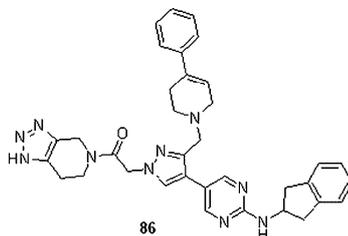


С использованием 4,4-дифторпиперидина вместо морфолина, реакцию провели так же, как в примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 85 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 575 [M+1]⁺

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,50 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 5,49 (d, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,86-4,74 (m, 3H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,45-3,39 (dd, 2H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 1,99-1,82 (m, 4H)

Пример 12-7. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-1-ил)метил]-1H-пиразол-1-ил)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 86)

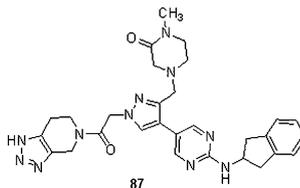


С использованием 4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина вместо морфолина, реакцию провели так же, как в Примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 86 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 613 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,578 (s, 2H), 7,944 (d, 1H), 7,436-7,118 (m, 9H), 6,161 (s, 1H), 5,278 (d, 2H), 4,793 (s, 1H), 4,685-4,549 (m, 3H), 3,832 (m, 2H), 3,543 (s, 2H), 3,269-3,211 (m, 2H), 3,096 (m, 2H), 2,887-2,869 (m, 2H), 2,743 (m, 2H), 2,668 (m, 2H), 2,426 (m, 2H) м.д.

Пример 12-8. Получение 4-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил)-1-метилпиперазин-2-она (соединение 87)

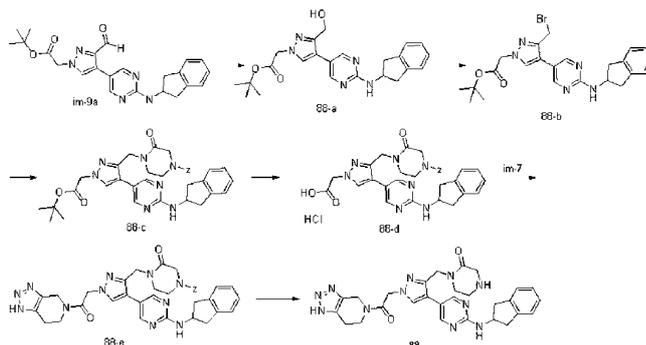


С использованием 1-метилпиперазин-2-она вместо морфолина, реакцию провели так же, как в примере 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 87 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 568 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,454 (s, 2H), 7,606 (d, 1H), 7,223-7,173 (m, 4H), 5,702 (m, 1H), 5,140 (s, 2H), 4,796-4,746 (m, 3H), 3,916-3,813 (m, 2H), 3,565 (s, 2H), 3,428-3,376 (m, 2H), 3,301 (s, 2H), 3,184-3,146 (m, 2H), 2,919-2,748 (m, 5H) м.д.

Пример 12-9. Получение 1-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил]пиперазин-2-она (соединение 88)



Стадия 1. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(гидроксиметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 88-а)

К раствору соединения im-9a (0,30 г, 0,72 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°C добавили боргидрид натрия (40 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Посредством добавления ледяной воды реакцию прекратили, а реакционную смесь развели этилацетатом и промыли дистиллированной водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 88-а в виде коричневого твердого вещества (0,30 г, 99%).

MS m/z: 422 $[\text{M}+1]^+$

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,44 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,75 (d, 1H), 4,91-4,80 (m, 3H), 4,70 (с. 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 2-[3-(бромметил)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]ацетата (соединение 88-b)

К раствору соединения 88-a (0,30 г, 0,72 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) при 0°C по очереди добавили тетрабромид углерода (0,33 г, 0,98 ммоль) и трифенилфосфин (0,26 г, 0,98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=3:7 → 4:6), чтобы получить указанное в заголовке соединения 88-b в виде желтого твердого вещества (0,24 г, 69%).

MS m/z: 485 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,44 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 5,60 (d, 1H), 4,85-4,82 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

Стадия 3. Получение бензил 4-({1-[2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил]-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-3-ил}метил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (соединение 88-c)

К раствору 4-бензилоксикарбонилпиперазин-2-она (63 мг, 0,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при 0°C добавили гидрид натрия (11 мг, 0,48 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После повторного охлаждения до 0°C к смеси по каплям добавили раствор соединения 88-b (0,12 г, 0,25 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию прекратили посредством добавления дистиллированной воды (25 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:1 → этилацетат), чтобы получить указанное в заголовке соединения 88-c в виде желтой жидкости (20 мг, 13%).

MS m/z: 638 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,28 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 5H), 7,23-7,16 (m, 4H), 5,43 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

Стадия 4. Получение 2-[3-({4-[(бензилокси)карбонил]-2-оксопиперазин-1-ил}метил)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-3-ил}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 88-d)

С использованием соединения 88-c (35 мг, 0,055 ммоль) вместо соединения 61-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 88-d в виде коричневой жидкости (38 мг).

MS m/z: 582 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,34 (s, 5H), 7,21-7,19 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,90 (s, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,63-3,38 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H)

Стадия 5. Получение бензил 4-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил]-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (соединение 88-e)

С использованием соединения 88-d (38 мг, 0,067 ммоль) вместо соединения 61-e, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 6 Примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединения 88-e в виде желтого твердого вещества (25 мг, 54%).

MS m/z: 688 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,27 (d, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,34 (bs, 5H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 5,14-5,08 (m, 4H), 4,81-4,68 (m, 5H), 4,03-3,82 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (dd, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 4H)

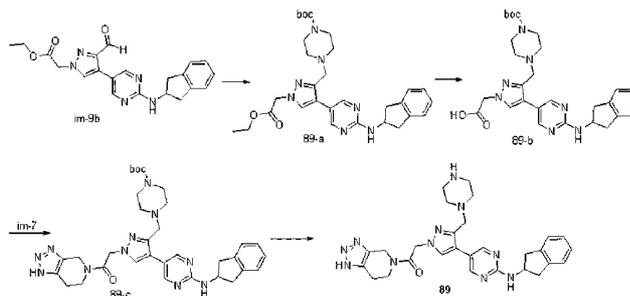
Стадия 6. Получение 1-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил]пиперазин-2-она (соединение 88)

К раствору соединения 88-e (25 мг, 0,036 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавили Pd/C (10 мас.%, 20 мг) и смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре под давлением водорода (1 атм). После завершения реакции катализатор удалили посредством фильтрования через целитовую прокладку, а фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении. Остаток затем очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=2:8), чтобы получить указанное в заголовке соединения 88 в виде белого твердого вещества (4 мг, 20%).

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,33 (s, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,29 (d, 2H), 4,77-4,59 (m, 5H), 3,83 (d, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 2H)

Пример 12-10. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперазин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 89)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (соединение 89-а)

С использованием 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазина (0,29 г, 1,53 ммоль) вместо морфолина и с использованием соединения *im-9b* (0,40 г, 1,02 ммоль) вместо соединения *im-9a*, реакцию провели таким же образом, как на стадии 1 примера 12-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 89-а в виде белого твердого вещества (0,37 г, 65%).

MS m/z: 562 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,53 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 6H), 2,91 (dd, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,24 (m, 3H)

Стадия 2. Получение 2-[3-({4-[(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 89-б)

С использованием соединения 89-а (45 мг, 0,08 ммоль) вместо соединения 61-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 89-б в количественном соотношении (46 мг).

MS m/z: 534 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц), δ м.д.: 8,63 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,76-4,73 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 6H), 2,94 (dd, 2H), 2,46-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 8H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-[(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилата (соединение 89-с)

С использованием соединения 89-б (46 мг, 0,08 ммоль) вместо соединения 61-e, реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 89-с в виде белого твердого вещества (28 мг, 55%).

MS m/z: 640 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,51 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,44 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,79 (m, 3H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 6H), 2,93-2,85 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

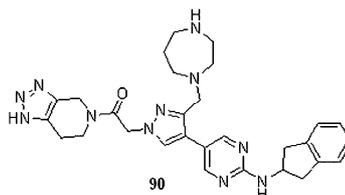
Стадия 4. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперазин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 89)

С использованием соединения 89-с (28 мг, 0,044 ммоль) вместо соединения 62-f, реакцию провели таким же образом, как на стадии 7 примера 10-e, чтобы получить указанное в заголовке соединение 89 в виде белого твердого вещества (21 мг, 83%).

MS m/z: 540 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,64 (s, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,40-5,36 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,41-3,17 (m, 10H), 2,98-2,74 (m, 4H)

Пример 12-11. Получение 2-[3-(1,4-дизапан-1-илметил)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она. HCl (соединение 90)



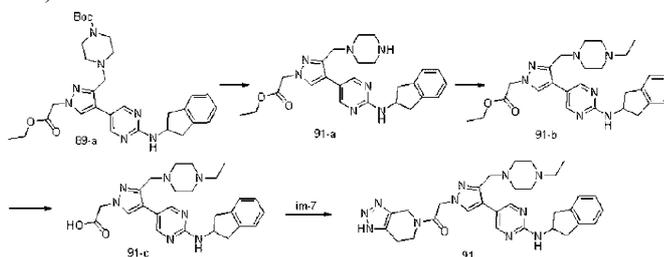
С использованием 1-трет-бутоксикарбонилгомопиперазина вместо 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазина, реакцию провели так же, как в примере 12-10, чтобы получить указанное в заголовке соединение 90 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,06 (br, 1H), 9,53-9,49 (m, 2H), 8,48 (s, 2H), 8,09-7,88 (m, 2H),

7,25-7,15 (m, 4H), 5,76-5,37 (m, 2H), 4,81-4,62 (m, 3H), 4,45 (br, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,79-3,48 (m, 8H), 3,31-3,12 (m, 4H), 2,99-2,73 (m, 4H), 2,12 (br, 2H)

Пример 12-12. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 91)



Стадия 1. Получение этил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперазин-1-илметил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 91-a)

С использованием соединения 89-a (0,18 г, 0,32 ммоль) вместо соединения 62-f, реакцию провели таким же образом, как на стадии 7 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 91-a в виде бежевого твердого вещества в количественном соотношении (0,20 г).

MS m/z: 462 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,65 (br, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,58-4,22 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,54-3,24 (m, 11H), 2,61 (dd, 2H), 1,23 (t, 3H)

Стадия 2. Получение этил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1H-пиразол-1-ил)ацетата (соединение 91-b)

С использованием соединения 91-a (0,20 г, 0,32 ммоль) вместо соединения 68-a, реакцию провели таким же образом, как на стадии 2 примера 10-8, чтобы получить указанное в заголовке соединение 91-b в виде желтого твердого вещества (0,10 г, 66%).

MS m/z: 490 [M+1]⁺

Стадия 3. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (соединение 91-c)

С использованием соединения 91-b (0,10 г, 0,21 ммоль) вместо соединения 62-d, реакцию провели таким же образом, как на стадии 5 примера 10-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 91-c в количественном соотношении (0,13 г).

MS m/z: 462 [M+1]⁺

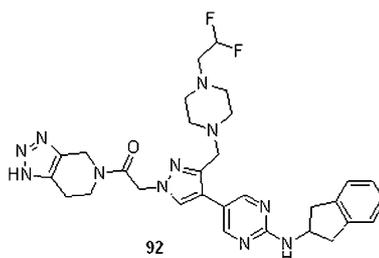
Стадия 4. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[(4-этилпиперазин-1-ил)метил]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 91)

С использованием соединения 91-c (0,13 г, 0,21 ммоль) вместо соединения 61-e, реакцию провели таким же образом, как на стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 91 в виде белого твердого вещества (36 мг, 30%).

MS m/z: 568 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,54 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,25-7,14 (m, 4H), 5,39-5,32 (m, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,83-4,79 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,71-2,32 (m, 10H), 1,14-1,05 (m, 3H)

Пример 12-13. Получение 2-(3-{[4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-ил]метил}-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 92)



С использованием 2,2-дифторэтилтрифторметансульфоната вместо бромэтана, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 2-Стадии 4 примера 12-12, чтобы получить указанное в заголовке соединение 92.

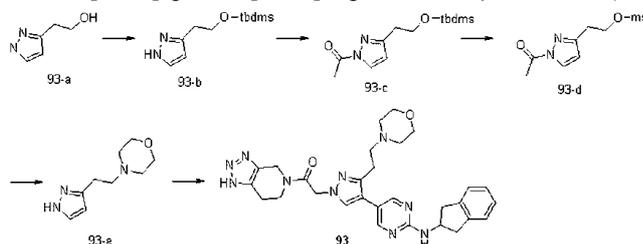
MS m/z: 604 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,51 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,02-5,72 (m, 1H), 5,55-

5,52 (m, 1H), 5,14 (d, 2H), 4,91-4,74 (m, 3H), 3,95 (t, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,58 (bs, 8H)

Пример 12-14.

2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-он (соединение 93)



Стадия 1. Получение 2-(1H-пиразол-3-ил)этанола (соединение 93-а)

Указанное в заголовке соединение 93-а было получено в соответствии с хорошо известным способом (WO 2013164321, WO 2007034277).

MS m/z: 113 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,49 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 3,91 (t, 2H), 2,92 (t, 2H)

Стадия 2. Получение 3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиразола (соединение 93-б)

К раствору соединения 93-а (0,60 г, 5,37 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) по очереди добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,43 г, 16,0 ммоль) и имидазол (1,83 г, 26,8 ммоль), смесь перемешивали в течение 13 ч при комнатной температуре. Реакцию прекратили посредством добавления дистиллированной воды (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=1:9), чтобы получить указанное в заголовке соединение 93-б в виде бесцветной жидкости в количественном соотношении (1,2 г).

MS m/z: 227 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,47 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,87 (t, 2H), 2,88 (t, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

Стадия 3. Получение 1-(3-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-1H-пиразол-1-ил)этан-1-она (соединение 93-с)

К раствору соединения 93-б (1,2 г, 5,5 ммоль) в пиридине (3 мл) медленно добавили раствор уксусного ангидрида (0,63 мл, 6,62 ммоль) в пиридине (3 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили, а остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат: н-гексан=5:95), чтобы получить указанное в заголовке соединение 93-с в виде желтой жидкости (0,76 г, 51%).

MS m/z: 269 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,15 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H)

Стадия 4. Получение 2-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)этилметансульфоната (соединение 93-д)

К раствору соединения 93-с (0,76 г, 2,83 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (2 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем растворитель удалили, а остаток повторно растворили в метиленхлориде (5 мл). К реакционной смеси при 0°C добавили триэтиламин (1,2 мл, 8,5 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,33 мл, 4,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали метиленхлоридом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным раствором, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=3:7), чтобы получить указанное в заголовке соединение 93-д в виде желтой жидкости (0,29 г, 44%).

MS m/z: 233 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,19 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

Стадия 5. Получение 4-[2-(1H-пиразол-3-ил)этил]морфолина (соединение 93-е)

К раствору соединения 93-д (0,29 г, 1,25 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавили триэтиламин (0,35 мл, 2,5 ммоль) и морфолин (0,16 г, 1,87 ммоль) и смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охладил до комнатной температуры и концентрировали, чтобы получить указанное в заголовке соединение 93-е в количественном соотношении (0,50 г).

MS m/z: 182 [M+1]⁺

Стадия 6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-пиразол-1-ил)-1-[1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соедине-

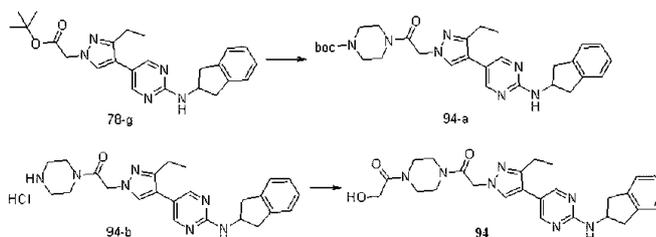
ние 93)

С использованием соединения 93-е вместо соединения 61-а, реакцию провели таким же образом, как на Стадии 2-Стадии 6 примера 10-1, чтобы получить указанное в заголовке соединение 93 в виде белого твердого вещества.

MS m/z: 555 [M+1]⁺

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,36 (s, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,23-5,19 (m, 2H), 4,76-4,62 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,54 (br, 4H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,94-2,70 (m, 6H), 2,36 (br, 4H)

Пример 13. Получение 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-2-гидроксиэтан-1-она (соединение 94)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-карбоксилата (соединение 94-а)

За исключением того, что 1-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин (205 мг, 1,10 ммоль) используется вместо im-7 с использованием соединения 78-g (0,23 г, 0,55 ммоль), реакцию провели так же, как в примере 11-2, чтобы получить указанное в заголовке соединение 94-а в виде бежевого твердого вещества (237 мг, 81%).

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-онгидрохлорида (соединение 94-б)

К раствору соединения 94-а (237 мг, 0,44 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавили 4 н. раствор хлороводорода в диоксане (6 мл) и смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакции растворитель удалили с последующей сушкой, чтобы получить указанное в заголовке соединение 94-б в виде твердого вещества цвета слоновой кости в количественном соотношении (255 мг).

Стадия 3. Получение 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-этил-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-2-гидроксиэтан-1-она (соединение 94)

К раствору гликолевой кислоты (67 мг, 0,88 ммоль) и соединения 94-б (255 мг, 0,44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при 0°C по очереди медленно добавили N,N-диизопропилэтиламин (0,38 мл, 2,20 ммоль) и бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфонийгексафторфосфат (343 мг, 0,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. После завершения реакции смесь развели дистиллированной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли дистиллированной водой и насыщенным рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле (метанол: метиленхлорид=6:94), чтобы получить указанное в заголовке соединение 94 в виде белого твердого вещества (123 мг, 57%).

MS m/z: 490 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,31 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 5,36 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,50 (br, 1H), 3,42 (dd, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,23 (t, 3H)

Примеры 14-33

В соответствии со способами вышеуказанных примеров 1-13, были получены соединения 95-114, представленные ниже в табл. 1. Структуры соединений 1-114, которые получены в примерах 1-33, представлены в приведенной ниже табл. 1.

Пример	Соединение №	A	L	Q	X	Y	R
1-1	1				CH	N	
1-2	2				CH	N	
1-3	3				CH	N	
1-4	4				CH	N	
1-5	5		Одинарная связь		CH	N	
1-6	6				CH	N	
1-7	7		Одинарная связь		CH	N	
1-8	8				CH	N	
1-9	9				CH	N	
1-10	10				CH	N	
1-11	11				CH	N	
2-1	12				CH	N	
2-2	13				CH	N	
2-3	14				CH	N	
2-4	15				CH	N	
2-5	16				CH	N	
3-1	17				CH	N	
3-2	18				CH	N	
3-3	19				CH	N	
4-1	20				CH	N	
4-2	21				CH	N	
4-3	22				CH	N	
4-4	23				CH	N	
4-5	24				CH	N	
4-6	25				CH	N	
5-1	26				CH	N	
5-2	27				CH	N	
5-3	28				CH	N	

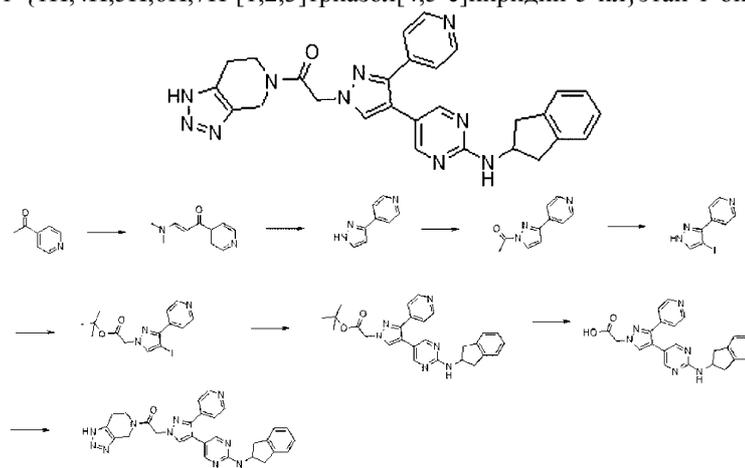
5-4	29				CH	N	
5-5	30				CH	N	
5-6	31				CH	N	
5-7	32				CH	N	
6-1	33				CH	N	
6-2	34				CH	N	
6-3	35				CH	N	
6-4	36				CH	CH	
6-5	37				CH	N	
6-6	38				CH	N	
6-7	39				CH	N	
6-8	40				CH	N	
6-9	41				CH	N	
6-10	42				CH	N	
6-11	43				CH	N	
6-12	44				CH	N	
6-12	45				CH	N	
6-13	46				CH	N	
6-14	47				CH	N	
6-15	48				CH	N	
6-16	49				CH	N	
6-17	50				CH	N	
7-1	51				CH	N	
7-2	52				CH	N	
7-3	53				CH	N	
7-4	54				CH	N	
7-5	55				CH	N	
8-1	56				CH	N	
8-2	57				CH	N	
8-3	58				CH	CH	
8-4	59				N	CH	

9	60				CH	N	
10-1	61				CH	N	
10-2	62				CH	N	
10-3	63				CH	N	
10-4	64				CH	N	
10-5	65				CH	N	
10-6	66				CH	N	
10-7	67				CH	N	
10-8	68				CH	N	
10-9	69				CH	N	
10-10	70				CH	N	
10-11	71				CH	N	
10-12	72				CH	N	
10-13	73				CH	N	
10-14	74				CH	N	
10-15	75				CH	N	
10-16	76				CH	N	
10-17	77				CH	N	
11-1	78				CH	N	
11-2	79				CH	N	
12-1	80				CH	N	
12-2	81				CH	N	
12-3	82				CH	N	
12-4	83				CH	N	
12-5	84				CH	N	
12-6	85				CH	N	
12-7	86				CH	N	

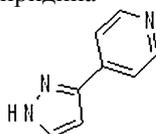
12-8	87				CH	N	
12-9	88				CH	N	
12-10	89				CH	N	
12-11	90				CH	N	
12-12	91				CH	N	
12-13	92				CH	N	
12-14	93				CH	N	
13	94				CH	N	
14	95				CH	N	
15	96				CH	N	
16	97				CH	N	
17	98				CH	N	
18	99				CH	N	
19	100				CH	N	
20	101				CH	N	
21	102				CH	N	
22	103				CH	N	
23	104				CH	N	
24	105				CH	N	
25	106				CH	N	
26	107				CH	N	
27	108				CH	N	
28	109				CH	N	

29	110				CH	N	
30	111				CH	N	
31	112				CH	N	
32	113				CH	N	
33	114				CH	N	

Пример 15. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 96)



Стадия 1. Получение 4-(1Н-пиразол-3-ил)пиридина

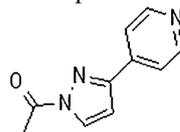


Смесь 4-ацетилпиридина (3 мл, 27 ммоль) и DMF-DMA (N,N-диметилформамид - N,N-диметилацетамид) (6 мл, 45,15 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растворили в этаноле (12 мл) и добавили к нему гидразингидрат (1,6 мл, 32,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель. Остаток развели дихлорметаном (20 мл) и промыли водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (3,66 г, 93% в 2 стадии).

MS m/z: 272 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 13,18 (bs, 1H), 8,57 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 6,91 (s, 1H)

Стадия 2. Получение 1-[3-(пиридин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил]этан-1-она

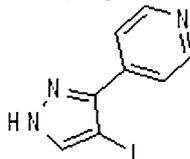


К раствору 4-(1Н-пиразол-3-ил)пиридина (2,0 г, 13,78 ммоль) в пиридине (10 мл) медленно добавили уксусный ангидрид (1,56 мл, 16,53 ммоль), который растворили в пиридине (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель. Сохранившийся остаток развели водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (40% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (2,02 г, 78%).

MS m/z: 188 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,71 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 2,79 (s, 3H).

Стадия 3. Получение 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиридина

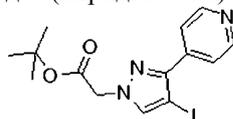


К раствору 1-[3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]этан-1-она (1 г, 5,34 ммоль) в смешанном растворителе этанол/вода (1/2, 15 мл) последовательно добавили йодид натрия (0,88 г, 5,87 ммоль), йод (2,03 г, 8,01 ммоль), карбонат калия (2,94 г, 21,24 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения, реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растерли с дихлорметаном, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого твердого вещества (1,17 г, 81%).

MS m/z: 272 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 13,62 (bs, 1H), 8,66 (bs, 2H), 7,84 (bs, 2H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-[4-йод-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетата

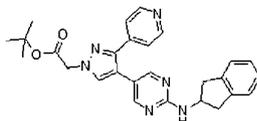


К раствору 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиридина (1,17 г, 4,32 ммоль) в DMF (10 мл) последовательно добавили карбонат цезия (2,1 г, 6,48 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,76 мл, 5,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения, реакционную смесь развели водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла (1,39 г, 83%).

MS m/z: 386 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,67 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 1,50 (s, 9H)

Стадия 5. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата

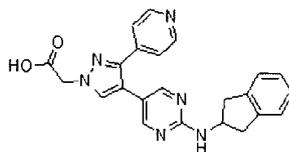


Смесь трет-бутил-2-[4-йод-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетата (0,50 г, 1,30 ммоль), соединения im-2a (0,48 г, 1,43 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (150 мг, 0,13 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (2 мл, 4,0 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере азота. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (80% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (486 мг, 76%).

MS m/z: 469 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,58 (d, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 5,46 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,52 (s, 9H)

Стадия 6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (0,46 г, 1,00 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавили трифторуксусную кислоту (6 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке со-

единение в количественном соотношении в виде желтого твердого вещества (456 мг, 69%), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 413 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 13,34 (bs, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,26 (bs, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H)

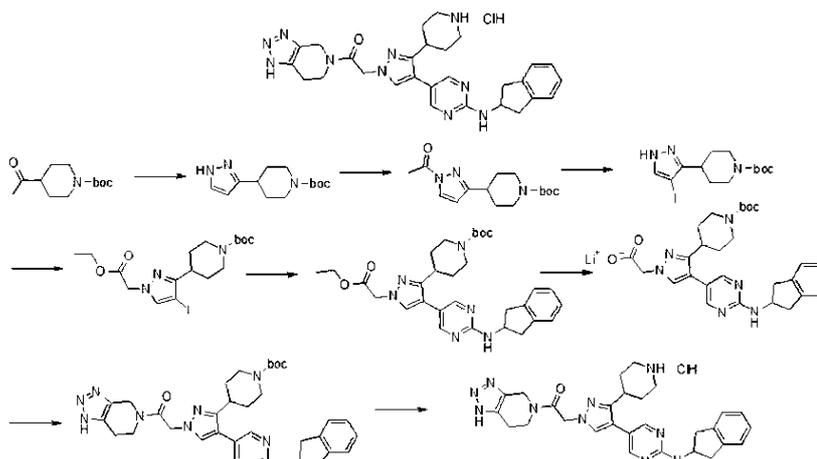
Стадия 7. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (100 мг, 0,24 ммоль) и соединения im-7 (58 мг, 0,36 ммоль) в DMF (3 мл) добавили DIPEA (диизопропилэтиламин) (0,21 мл, 1,20 ммоль) и PyBOP (гексафторофосфат бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинфосфония) (187 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% метанол/дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (71 мг, 57%).

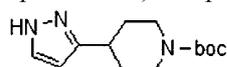
MS m/z: 519 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,55 (d, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,41 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,72-2,96 (m, 4H).

Пример 17. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 98)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

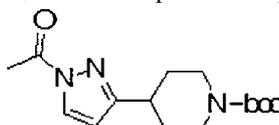


Смесь трет-бутил 4-ацетилпиперидин-1-карбоксилата (полученная в соответствии с известной процедурой (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21 (5), 1299-1305; 2011 г.)) (3,7 г, 16,277 ммоль) и DMF-DMA (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 48 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растворили в этаноле (12 мл) и добавили к нему гидразингидрат (1,2 мл, 24,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. После завершения реакционную смесь охладили до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде коричневого масла (4,4 г).

MS m/z: 252 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,50 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,02-4,24 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 2. Получение трет-бутил 4-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата



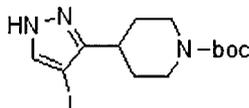
К раствору трет-бутил 4-(1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (4,4 г, 16,28 ммоль) в пиридине (10 мл) медленно добавили уксусный ангидрид (2,3 мл, 24,42 ммоль), растворенный в пиридине (10

мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения при пониженном давлении удалили растворитель. Сохранившийся остаток развели водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (20% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (4,5 г, 94%).

MS m/z: 294 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,16 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,08-4,25 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 3. Получение трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

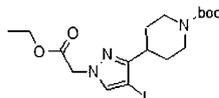


К раствору трет-бутил 4-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1 г, 3,41 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/ воды (1/2, 15 мл) последовательно добавили йодид натрия (0,56 г, 3,75 ммоль), йод (1,3 г, 5,11 ммоль), карбонат калия (1,9 г, 13,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде желтого твердого вещества (1,42 г).

MS m/z: 378 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,52 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,12-4,34 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 4-[1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-йод-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата

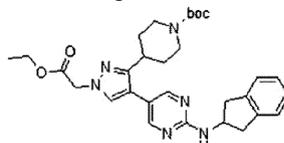


К раствору трет-бутил 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г, 3,41 ммоль) в DMF (15 мл) последовательно добавили карбонат цезия (1,67 г, 5,11 ммоль) и этилбромацетат (0,49 мл, 4,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, реакционную смесь развели водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,3 г, 83%).

MS m/z: 464 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,46 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,09-4,28 (m, 4H), 2,72-2,94 (m, 3H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (t, 3H)

Стадия 5. Получение трет-бутил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата

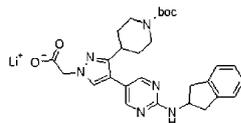


Смесь трет-бутил 4-[1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-йод-1H-пиразол-3-ил]пиперидин-1-карбоксилата (0,40 г, 0,86 ммоль), соединения im-2a (0,32 г, 0,95 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (100 мг, 0,086 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (1,3 мл, 2,6 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (7 мл) и перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (253 мг, 54%).

MS m/z: 547 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,28 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,08-4,30 (m, 4H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,68-2,86 (m, 3H), 1,69-1,84 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (t, 3H)

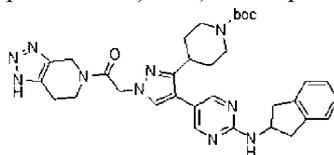
Стадия 6. Получение литиевой соли 2-(3-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,253 г, 0,46 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавили 1 н. водный раствор гидроксида лития (0,9 мл, 0,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде желтого твердого вещества (255 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 519 [M+1]⁺.

Стадия 7. Трет-бутил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К охлажденному льдом раствору литиевой соли 2-(3-{1-[(трет-бутокси)карбонил]пиперидин-4-ил}-4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (255 мг, 0,46 ммоль) и соединения im-7 (89 мг, 0,55 ммоль) в DMF (5 мл) добавили DIPEA (0,24 мл, ммоль) и Ru-BOB (359 мг, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (258 мг, 90%).

MS m/z: 625 [M+1]⁺.

¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 13,34 (bs, 1Н), 8,24 (s, 2Н), 7,47 (d, 1Н), 7,14-7,25 (m, 4Н), 5,61 (t, 1Н), 4,61-5,14 (m, 5Н), 3,81-4,24 (m, 4Н), 3,41 (dd, 2Н), 2,92 (dd, 2Н), 2,61-2,86 (m, 5Н), 1,60-1,86 (m, 4Н), 1,41-1,51 (m, 9Н)

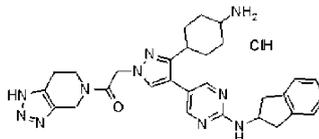
Стадия 8. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она

К раствору трет-бутил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1Н-пиразол-3-ил)пиперидин-1-карбоксилата (258 мг, 0,41 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества цвета слоновой кости (142 мг, 62%).

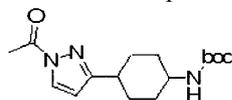
MS m/z: 525 [M+1]⁺.

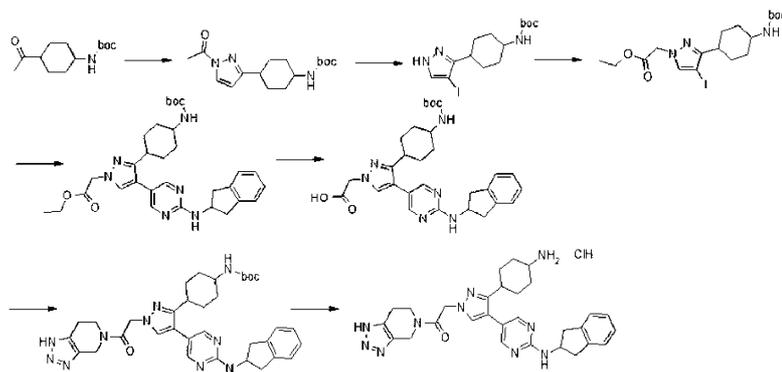
¹Н ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,71-9,32 (m, 2Н), 8,45 (s, 2Н), 8,11 (bs, 1Н), 7,83 (d, 1Н), 7,12-7,26 (m, 4Н), 5,26 (d, 2Н), 4,63-4,79 (m, 3Н), 3,76-3,86 (m, 2Н), 3,21-3,34 (m, 4Н), 2,91-3,14 (m, 5Н), 2,71-2,86 (m, 2Н), 1,79-1,98 (m, 4Н).

Пример 18. Получение 2-[3-(4-аминоциклогексил)-4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1Н-пиразол-1-ил]-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 99)



Стадия 1. Получение трет-бутил N-[4-(1-ацетил-1Н-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата

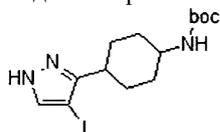




Смесь трет-бутил N-(4-ацетилциклогексил)карбамата (полученную согласно известной методике (WO 2012018668)) (1,20 г, 4,99 ммоль) и DMF-DMA (3 мл) перемешивали при 110°C в течение 26 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растворили в этаноле (10 мл) и добавили к ней гидразингидрат (0,36 мл, 7,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель. Полученный в результате остаток растворили в пиридине (3 мл) и медленно добавили к нему уксусный ангидрид (0,7 мл, 7,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель. Сохранившийся остаток развели водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток дополнительно очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (628 мг, 40% в 3 стадии), ЯМР-спектральные характеристики которого не могли быть определены из-за сложности.

MS m/z: 308 [M+1]⁺.

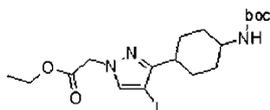
Стадия 2. Получение трет-бутил N-[4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата



К раствору трет-бутил N-[4-(1-ацетил-1H-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата (628 мг, 2,04 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/ воды (1/1,8 мл) последовательно добавили йодид натрия (337 мг, 2,25 ммоль), йод (778 мг, 3,07 ммоль), карбонат калия (1,1 г, 8,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде желтого масла (814 мг), используемое без дополнительной очистки.

MS m/z: 392 [M+1]⁺.

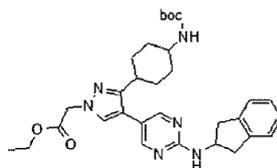
Стадия 3. Получение этил 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата



К раствору трет-бутил N-[4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата (814 мг, 2,04 ммоль) в DMF (5 мл) последовательно добавили карбонат цезия (1,0 г, 3,12 ммоль) и этилбромацетат (0,25 мл, 2,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, реакционную смесь развели водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (488 мг, 50%), ЯМР-спектральные характеристики которого не могли быть определены из-за сложности.

MS m/z: 478 [M+1]⁺.

Стадия 4. Получение этил 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-{{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]ацетата

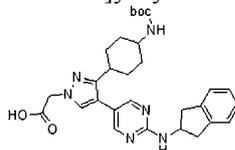


Смесь этил 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата (271 мг, 0,57 ммоль), соединения im-2a (249 мг, 0,74 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (66 мг, 0,057 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (0,85 мл, 1,7 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (3 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (40% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 6%).

MS m/z: 562 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,55 (d, 1H), 4,84 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H), 1,69 (m, 9H), 1,44 (s, 9H)

Стадия 5. Получение 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил)}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты

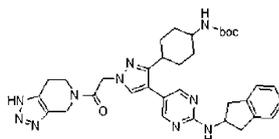


К раствору этил 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил)}-1H-пиразол-1-ил]ацетата (40 мг, 0,072 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили 1 н. водный раствор гидроксида лития (0,2 мл, 0,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде желтого твердого вещества (34 мг, 88%), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 533 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,25 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,38 (s, 9H)

(Стадия 6. Получение трет-бутил N-[4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата



К охлажденному льдом раствору 2-[3-(4-{{(трет-бутоксикарбонил)амино}циклогексил)-4-(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил)}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (34 мг, 0,064 ммоль) и соединения im-7 (15 мг, 0,095 ммоль) в DMF (1 мл) добавили DIPEA (0,04 мл, 0,256 ммоль) и PyBOP (49 мг, 0,095 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (22 мг, 54%).

MS m/z: 639 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,28 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,64 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (dd, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,37 (s, 9H)

Стадия 7. Получение 2-[3-(4-аминоциклогексил)-4-(2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил)-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она

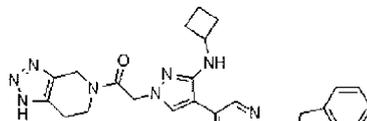
К раствору трет-бутил N-[4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)циклогексил]карбамата (22 мг, 0,034 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества цвета

слоновой кости (18,6 мг, 94%).

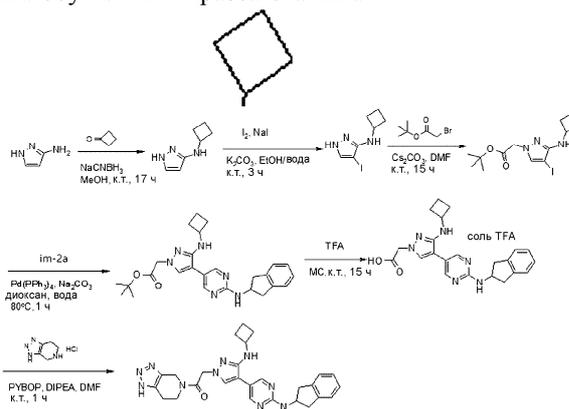
MS m/z: 539 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,37 (s, 2H), 7,80 (m, 5H), 7,19 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,70 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 2,90 (m, 5H), 76 (m, 8H)

Пример 19. Получение 2-[3-(циклобутиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 100)



Стадия 1. Получение N-циклобутил-1H-пиразол-3-амина

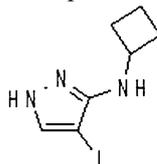


К охлажденному льдом раствору 3-аминопиразола (1,0 г, 12,04 ммоль) в метаноле (20 мл) добавили циклобутанон (0,99 мл, 13,24 ммоль) и цианоборгидрид натрия (1,5 г, 24,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (70% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (320 мг, 19%)

MS m/z: 138 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,32 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,77 (m, 4H)

Стадия 2. Получение N-циклобутил-4-йод-1H-пиразол-3-амина

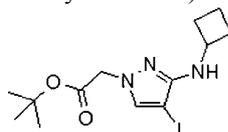


К раствору N-циклобутил-1H-пиразол-3-амина (320 мг, 2,33 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/воды (1/1, 10 мл) последовательно добавили йодид натрия (384 мг, 2,56 ммоль), йод (887 мг, 3,5 ммоль), карбонат калия (1,3 г, 9,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (70 мг, 11%).

MS m/z: 264 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 10,24 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 2H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 2-[3-(циклобутиламино)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата



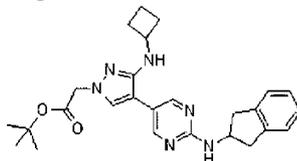
К раствору N-циклобутил-4-йод-1H-пиразол-3-амина (70 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1 мл) последовательно добавили карбонат цезия (130 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,04 мл, 0,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реак-

ционную смесь развели водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (15% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого масла (53 мг, 52%).

MS m/z: 378 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,25 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1, 69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-[3-(циклобутиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]ацетата

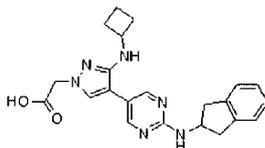


Смесь трет-бутил 2-[3-(циклобутиламино)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата (53 мг, 0,14 ммоль), соединения im-2a (61 мг, 0,18 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (16 мг, 0,014 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (0,21 мл, 0,42 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (2 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток пропустили через слой диоксида кремния (40% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить сырую смесь в виде коричневого твердого вещества, содержащего указанное в заголовке соединение (38 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 462 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,40 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,90 (dd, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 5. Получение 2-[3-(циклобутиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты



К раствору полученного остатка (38 мг) в дихлорметане (2 мл) добавили трифторуксусную кислоту (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить сырую смесь в виде желтого масла, содержащую указанное в заголовке соединение (40 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 405 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц), δ м.д.: 8,37 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 4,70 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,87 (m, 2H)

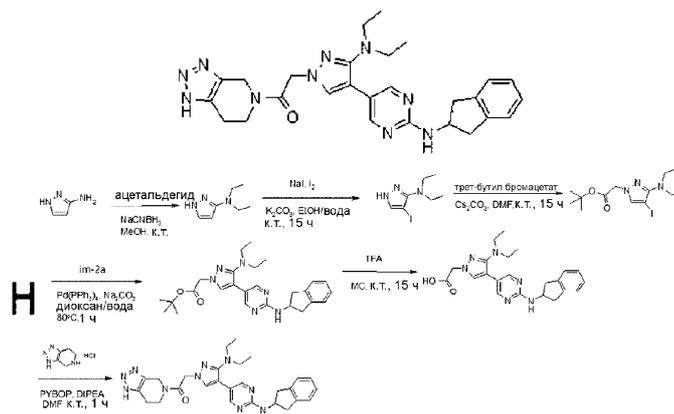
Стадия 6. Получение 2-[3-(циклобутиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору полученного остатка (40 мг) и соединения im-7 (20 мг, 0,12 ммоль) в DMF (1 мл) добавили DIPEA (0,07 мл, 0,42 ммоль) и PyBOP (64 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом препаративной ТСХ (5% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (5 мг, 7% в 3 стадии).

MS m/z: 512 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 5,42 (d, 1H), 4,96 (d, 2H), 4,80 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)

Пример 25. Получение 2-[3-(диэтиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 106)



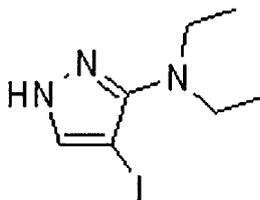
Стадия 1. Получение N,N-диэтил-1H-пиразол-3-амина

К охлажденному льдом раствору 3-аминопиразола (2,0 г, 24,07 ммоль) в метаноле (50 мл) добавили ацетальдегид (3,4 мл, 60,18 ммоль) и цианоборгидрид натрия (15 г, 72,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (1,87 г, 50%)

MS m/z: 140 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 11,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,14 (m, 4H), 0,96 (m, 6H)

Стадия 2. Получение N,N-диэтил-4-йод-1H-пиразол-3-амина

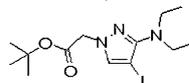


К раствору N,N-диэтил-1H-пиразол-3-амина (1,87 г, 13,43 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/ воды (1/1, 20 мл) последовательно добавили йодид натрия (2,2 г, 14,78 ммоль), йод (5,1 г, 20,15 ммоль), карбонат калия (7,4 г, 53,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения, реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (30% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (1,22 г, 34%).

MS m/z: 266 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 7,46 (s, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,10 (m, 6H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 2-[3-(диэтиламино)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата

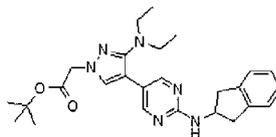


К раствору N,N-диэтил-4-йод-1H-пиразол-3-амина (1,22 г, 4,60 ммоль) в DMF (10 мл) последовательно добавили карбонат цезия (2,2 г, 6,9 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,8 мл, 5,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. После завершения реакционную смесь развели водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде коричневого масла (1,79 г), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 380 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 7,67 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,33 (s, 6H), 3,13 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 0,98 (m, 6H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-[3-(диэтиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]ацетата

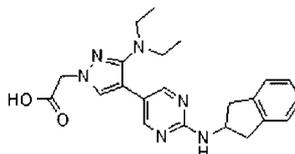


Смесь трет-бутил 2-[3-(диэтиламино)-4-йод-1H-пиразол-1-ил]ацетата (0,50 г, 1,32 ммоль), соединения *im-2a* (0,53 г, 1,58 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (152 мг, 0,13 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (2 мл, 4,0 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакцию смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (40 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток пропустили через слой диоксида кремния (40% этилацетат/н-гексан), чтобы получить смесь указанного в заголовке соединения и деборированного побочного продукта (200 мг), используемую для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 463 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,52 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,55 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (m, 6H)

Стадия 5. Получение 2-[3-(диэтиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты



К раствору полученного остатка (200 мг) в дихлорметане (2 мл) добавили трифторуксусную кислоту (6 мл) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (20% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светлорыжевого твердого вещества (58 мг, 11% в 2 стадии).

MS m/z: 407 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,50 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 0,94 (m, 6H)

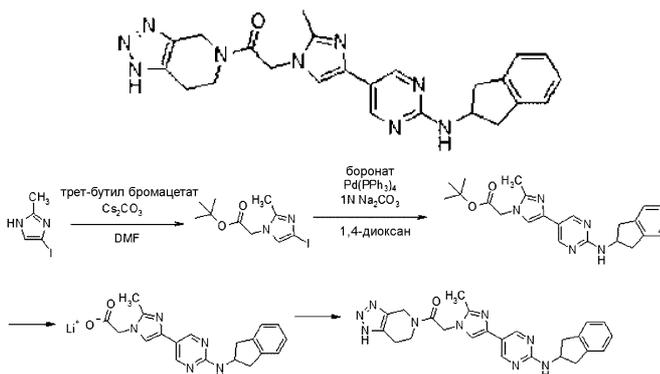
Стадия 6. Получение 2-[3-(диэтиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору 2-[3-(диэтиламино)-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-1-ил]уксусной кислоты (57 мг, 0,14 ммоль) и соединения *im-7* (34 мг, 0,21 ммоль) в DMF (1 мл) добавили DIPEA (0,07 мл, 0,42 ммоль) и RuBOP (109 мг, 0,21 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (21 мг, 29%).

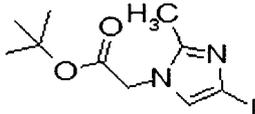
MS m/z: 513 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,50 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,12 (m, 2H), 4,64 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 7H), 2,82 (m, 1H), 0,87 (m, 6H)

Пример 26. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2-метил-1H-имидазол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 107)



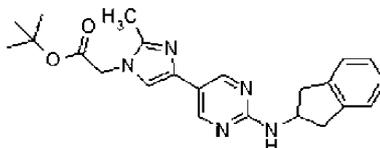
Стадия 1. Получение третбутил 2-(4-йод-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетата



К раствору 5-йод-2-метил-1Н-имидазола (300 мг, 1,44 ммоль) в DMF (7,2 мл) последовательно добавили карбонат цезия (704,7 мг, 2,16 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,21 мл, 1,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После завершения, реакционную смесь развели водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (80% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (326,8 мг, 70%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 6,91 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

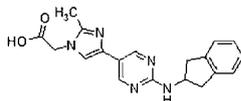
Стадия 2. трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетат



Смесь трет-бутил 2-(4-йод-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетата (326,8 мг, 1,01 ммоль), соединения im-2a (263 мг, 0,78 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (270,4 мг, 0,23 ммоль), 1 н. раствора карбоната натрия (2,6 мл, 2,34 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (12,5 мл) и перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (10 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (10 мл \times 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток сперва очистили методом колоночной хроматографии (80% этилацетат/н-гексан), а затем отделили примеси методом препаративной ТСХ (100% этилацетат), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (95,1 мг, 30%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,64 (s, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 3. Получение литиевой соли 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)ацетата (65,1 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (33,8 мг, 0,81 ммоль) в воде (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, а полученный в результате остаток растерли с диэтиловым эфиром, чтобы получить светло-желтое твердое вещество (122,8 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,57 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24-7,12 (m, 5H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

Стадия 4. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-1-{1Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору полученного на стадии 3 остатка (122,8 мг) и соединения im-7 (112,7 мг, 0,70 ммоль) в DMF (7 мл) добавили DIPEA (0,31 мл, 1,76 ммоль) и RuBOP (274,2 мг, 0,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл \times 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% метанол/дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (35,4 мг, 48% в 2 стадии).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,59 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22-7,12 (m, 4H), 5,10 (d, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

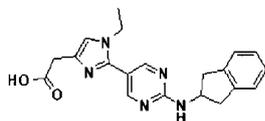
Пример 31. Получение 2-(2-{2-[(2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-этил-1Н-имидазол-4-ил)-1-{3Н,4Н,5Н,6Н,7Н-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 112)

женном давлении. Остаток очистили методом колоночной хроматографии (1% метанол/этилацетат), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (66,9 мг), используемое без дополнительной очистки.

MS m/z: 392 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,50 (s, 2H), 7,28-7,05 (m, 5H), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,35-1,31 (m, 3H).

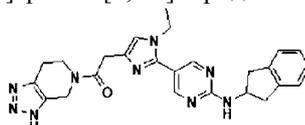
Стадия 5. Получение 2-(2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-этил-1H-имидазол-4-ил)уксусной кислоты



Смесь этил 2-(2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-этил-1H-имидазол-4-ил)ацетата (66,9 мг, 0,17 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (35,7 мг, 0,85 ммоль) растворили в ТГФ (2 мл) и воде (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. При пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (109,6 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 364 [M+1]⁺.

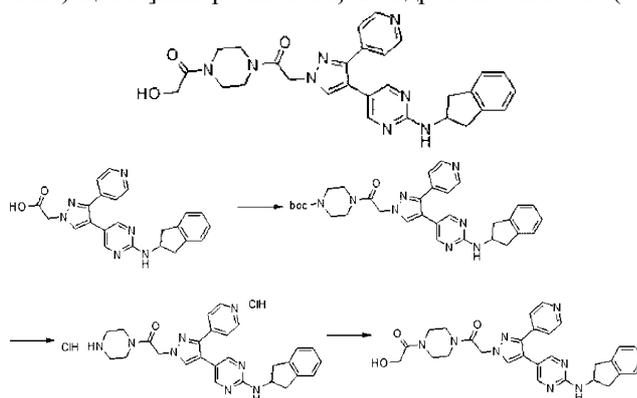
Стадия 6. Получение 2-(2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-этил-1H-имидазол-4-ил)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она



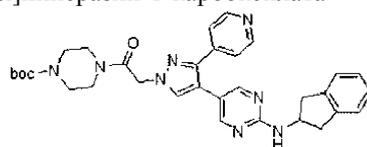
К охлажденному льдом раствору 2-(2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-этил-1H-имидазол-4-ил)уксусной кислоты (109,6 мг, 0,30 ммоль) и соединения im-7 (97 мг, 0,60 ммоль) в DMF (5 мл) добавили RuBOP (235,7 мг, 0,45 ммоль), с последующим добавлением DIPEA (0,26 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции, реакционную смесь развели этилацетатом (20 мл), дважды промыли водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (10% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-красноватого твердого вещества (3,0 мг, 4%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,50 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,84-4,80 (m, 3H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 4H).

Пример 34. Получение 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-2-гидроксиэтан-1-она (соединение 115)



Стадия 1. Получение трет-бутил 4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-карбоксилата



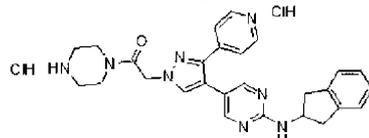
К охлажденному льдом раствору 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (описанному в примере 36, стадии 6) (100 мг, 0,242 ммоль) и вос-пиперазина (54 мг, 0,29 ммоль) в DMF (1 мл) добавили DIPEA (0,13 мл, 0,73 ммоль) и Ру-

ВОР (188 мг, 0,36 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток пропустили через слой диоксида кремния (5% метанол/дихлорметан), чтобы получить смесь в виде бежевого твердого вещества, содержащую указанное в заголовке соединение (130 мг), используемое для следующей реакции без дополнительной очистки.

MS m/z: 581 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,57 (d, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,48 (m, 10H), 2,90 (dd, 2H), 1,47 (s, 9H)

Стадия 2. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-ондигидрохлорида



К охлажденному льдом раствору полученного остатка (130 мг) в дихлорметане (2 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (2 мл), затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. При пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (100 мг, 75% в 2 стадии), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 481 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 9,46 (s, 2H), 8,82 (d, 2H), 8,33 (s, 2H), 8,02 (m, 3H), 7,26 (c. 1H), 7,19 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,27 (dd, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,94 (dd, 2H)

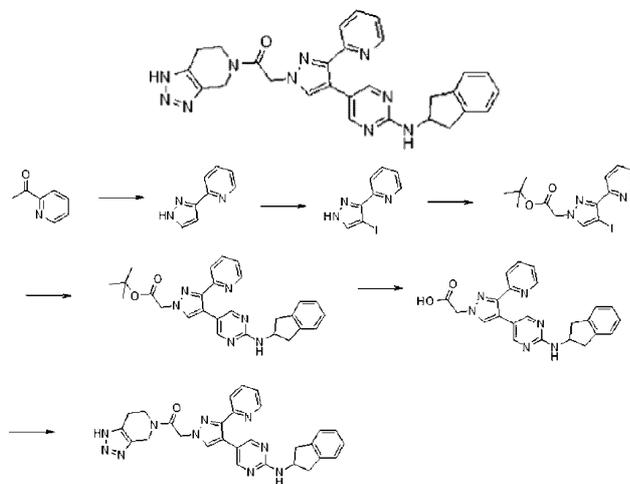
Стадия 3. 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетил]пиперазин-1-ил}-2-гидроксиэтан-1-он

К охлажденному льдом раствору 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-4-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-ондигидрохлорида (100 мг, 0,18 ммоль) и гликолевой кислоты (20 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1 мл) добавили DIPEA (0,24 мл, 1,35 ммоль) и PyBOP (140 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% → 10% метанол/дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (52 мг, 54%).

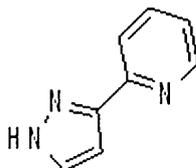
MS m/z: 539 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,55 (d, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,52 (m, 7H), 3,26 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H)

Пример 35. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она (соединение 116)



Стадия 1. Получение 2-(1H-пиразол-3-ил)пиридина

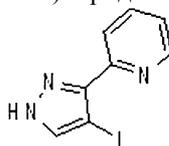


Смесь 2-ацетилпиридина (3 мл, 2,7 ммоль) и DMF-DMA (6 мл, 45,15 ммоль) перемешивали при 110°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растворили в этаноле (12 мл) и добавили к нему гидразингидрат (1,6 мл, 32,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 15 ч. После завершения, реакцию смесь охладили до комнатной температуры и при пониженном давлении удалили растворитель. Остаток развели дихлорметаном (20 мл) и промыли водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (3,87 г, 99% в 2 стадии).

MS m/z: 146 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 11,35 (bs, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,80 (s, 1H)

Стадия 2. Получение 2-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиридина

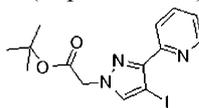


К раствору 2-(1H-пиразол-3-ил)пиридина (1 г, 6,89 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/воды (1/2, 18 мл) последовательно добавили йодид натрия (1,14 г, 7,87 ммоль), йод (2,62 г, 10,34 ммоль), карбонат калия (3,81 г, 27,56 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, реакцию смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого твердого вещества (1,32 г, 71%).

MS m/z: 272 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 11,53 (bs, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H)

Стадия 3. Получение трет-бутил 2-[4-йод-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетата

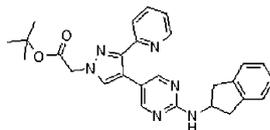


К раствору 2-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)пиридина (1,70 г, 6,27 ммоль) в DMF (12 мл) последовательно добавили карбонат цезия (4,07 г, 12,50 ммоль) и трет-бутилбромацетат (1,39 мл, 9,41 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения, реакцию смесь развели водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (20% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,15 г, 48%).

MS m/z: 386 [M+1]⁺

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,72 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)

Стадия 4. Получение трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата



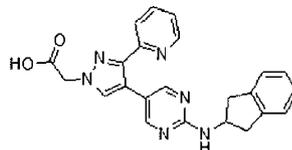
Смесь трет-бутил 2-[4-йод-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]ацетата (0,31 г, 0,80 ммоль), соединения im-2a (0,3 г, 0,89 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (92 мг, 0,08 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (1,2 мл, 2,4 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (7 мл) и перемешивали при 100°C в течение 15 ч в атмосфере азота. После завершения, реакцию смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии

(60% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (82 мг, 22%).

MS m/z: 469 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,59 (d, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,50 (s, 9H)

Стадия 5. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



К раствору трет-бутил 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)ацетата (82 мг, 0,175 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавили трифторуксусную кислоту (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (50 мг, 69%), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 413 [M+1]⁺.

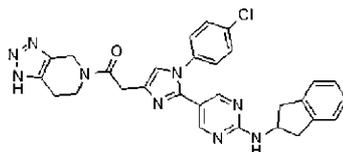
Стадия 6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (50 мг, 0,12 ммоль) и соединения im-7 (29 мг, 0,18 ммоль) в DMF (2 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,60 ммоль) и P_vBOP (94 мг, 0,18 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (42 мг, 67%).

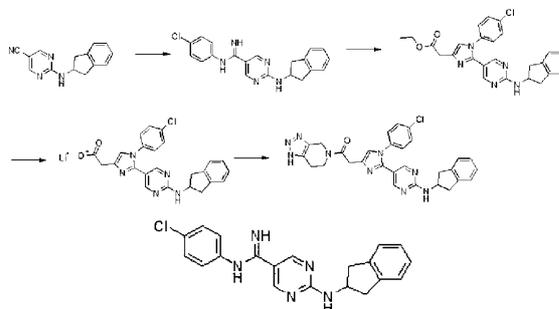
MS m/z: 519 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,48 (d, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,39 (d, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,72-2,94 (m, 4H)

Пример 36. Получение 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиримидин-5-ил}этан-1-она (соединение 117)



Стадия 1. Получение N-(4-хлорфенил)-2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксимидамида

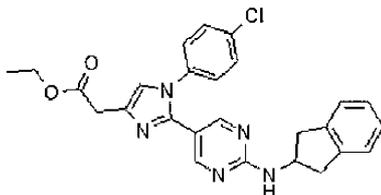


Смесь соединения 51-а (100 мг, 0,42 ммоль), 4-хлоранилина (59,3 мг, 0,47 ммоль), хлорида алюминия (62 мг, 0,47 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 1 ч. После завершения, 2M водный раствор гидроксида натрия (1,7 мл) добавили к реакционной смеси, а затем медленно добавили ледяную воду (4,2 мл). После перемешивания в течение 15 мин, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в

виде светло-желтого твердого вещества (77,2 мг, 50%).

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,82 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23-7,13 (m, 4H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (bs, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H).

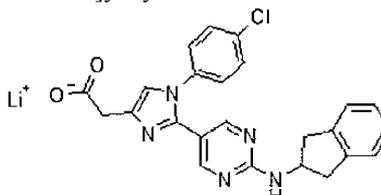
Стадия 2. Получение этил 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]ацетата



К раствору N-(4-хлорфенил)-2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксимидамида (75 мг, 0,21 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавили бикарбонат калия (62 мг, 0,62 ммоль). Раствор этил-4-хлорацетата (40 мкл, 0,29 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавили к реакционной смеси, при ее перемешивании при 50°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После завершения преципитат отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат сконцентрировали при пониженном давлении, а полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (5% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (73,7 мг, 76%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,28 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,23-7,15 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,25-4,19 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,88-2,38 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

Стадия 3. Получение литиевой соли 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]уксусной кислоты



К раствору этил 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]ацетата (73,7 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (0,8 мл) добавили моногидрат гидроксида лития (32,5 мг, 0,78 ммоль) в воде (0,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, а полученный в результате остаток растерли с диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде коричневого твердого вещества (73,7 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

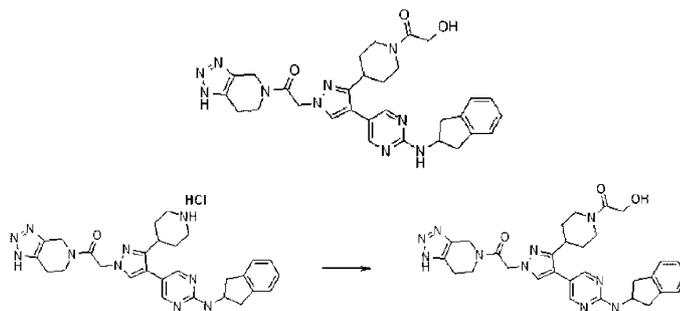
^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц), δ м.д.: 8,17 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,20-7,12 (m, 5H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 2H).

Стадия 4. Получение 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этан-1-она

К охлажденному льдом раствору литиевой соли 2-[1-(4-хлорфенил)-2-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-имидазол-4-ил]уксусной кислоты (73,7 мг, 0,16 ммоль) и соединения im-7 (53 мг, 0,33 ммоль) в DMF (3,3 мл) добавили DIPEA (0,14 мл, 0,83 ммоль) и PyBOP (129 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (40 мг, 44%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,23 (s, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 4,91 (d, 2H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 4H)

Пример 37. Получение 1-[4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)пиперидин-1-ил]-2-гидроксиэтан-1-она (соединение 118)

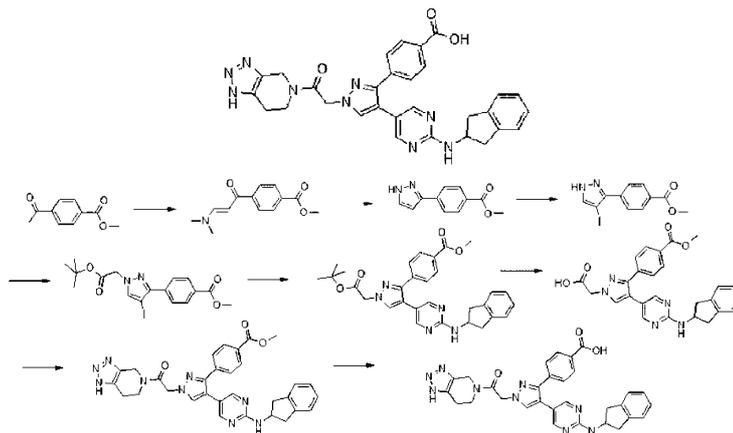


К охлажденному льдом раствору гликолевой кислоты (26 мг, 0,34 ммоль) и соединения 121 (60 мг, 0,107 ммоль) в DMF (3 мл) добавили DIPEA (0,1 мл, 0,535 ммоль) и PyBOP (84 мг, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения, к реакционной смеси добавили воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (25 мг, 40%).

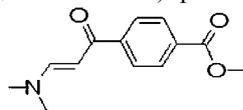
MS m/z: 583 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,33 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13-7,24 (m, 4H), 5,21 (d, 2H), 4,60-4,78 (m, 3H), 4,44 (t, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,96-3,08 (m, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,70-2,84 (m, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,42-1,68 (m, 2H)

Пример 38. Получение 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)-1H-пиразол-3-ил)бензойной кислоты (соединение 119)



Стадия 1. Получение метил 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]бензоата

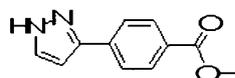


Смесь метил 4-ацетилбензоата (1 г, 5,61 ммоль) и DMF-DMA (5 мл, 45,15 ммоль) перемешивали при 130°C в течение 15 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Сохранившийся остаток растерли с диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 92%).

MS m/z: 234 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 8,07 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H)

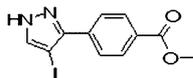
Стадия 2. Получение метил 4-(1H-пиразол-3-ил)бензоата



К раствору метил 4-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]бензоата (1,2 г, 5,187 ммоль) в этаноле (10 мл) добавили гидразингидрат (0,39 мл, 7,781 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде бежевого твердого вещества (1,1 г).

MS m/z: 203 [M+1]⁺.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,09 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,94 (s, 3H)
Стадия 3. Получение метил 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)бензоата

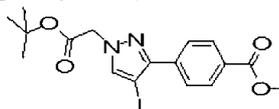


К раствору метил 4-(1H-пиразол-3-ил)бензоата (0,65 г, 3,21 ммоль) в смешанном растворителе из этанола/ воды (1/2, 15 мл) последовательно добавили йодид натрия (0,57 г, 3,80 ммоль), йод (1,32 г, 5,19 ммоль) и карбонат калия (1,91 г, 13,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения, реакционную смесь развели этилацетатом и промыли насыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде бежевого твердого вещества (1,09 г).

MS m/z: 329 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,13 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,95 (s, 3H)

Стадия 4. Получение метил 4-{1-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-4-йод-1H-пиразол-3-ил}бензоата

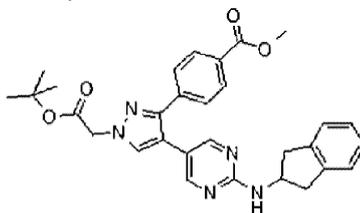


К раствору метил 4-(4-йод-1H-пиразол-3-ил)бензоата (1,09 г, 3,21 ммоль) в DMF (10 мл) последовательно добавили карбонат цезия (1,57 г, 4,82 ммоль) и трет-бутилбромацетат (0,57 мл, 3,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения, реакционную смесь развели водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (10% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (1,28 г, 90%).

MS m/z: 443 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,10 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Стадия 5. Получение метил 4-{1-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-3-ил}бензоата

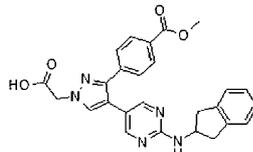


Смесь метил 4-{1-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-4-йод-1H-пиразол-3-ил}бензоата (1,28 г, 2,89 ммоль), соединения im-2a (1,07 г, 3,18 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (333 мг, 0,29 ммоль), 2 н. раствора карбоната натрия (4,3 мл, 8,6 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (15 мл) и перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения, реакционную смесь охладили до комнатной температуры и добавили к ней воду (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (10% этилацетат/ н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (773 мг, 51%).

MS m/z: 526 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,21 (s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,53 (s, 9H)

Стадия 6. Получение 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[4-(метокси-карбонил)фенил]-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты



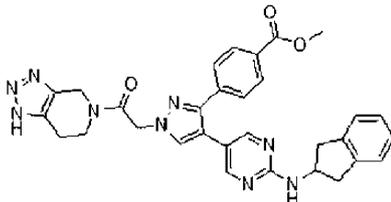
К раствору метил 4-{1-[2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил]-4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1H-пиразол-3-ил}бензоата (0,77 г, 1,47 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавили трифторуксусную кислоту (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения, при пониженном давлении удалили растворитель, чтобы получить указанное в за-

головке соединение в количественном соотношении в виде желтого твердого вещества (941 мг).

MS m/z: 470 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,19 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,65 (bs, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,13-7,23 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,25 (dd, 2H), 2,91 (m, 2H).

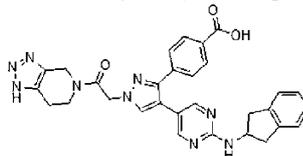
Стадия 7. Получение метил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)бензоата



К охлажденному льдом раствору 2-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-3-[4-(метоксикарбонил)фенил]-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (116 мг, 0,35 ммоль) и соединения im-7 (307 мг, 1,91 ммоль) в DMF (10 мл) добавили DIPEA (1,3 мл, 7,35 ммоль) и PyBOP (1,15 г, 2,21 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения к реакционной смеси добавили воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Органический слой промыли рассолом, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (3% метанол/ дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (589 мг, 70%). MS m/z: 576 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц), δ м.д.: 11,78 (bs, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (m 2H), 7,52-8,02 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 5,19 (d, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 5,47 (dt, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (dd, 2H), 2,86-2,96 (m, 4H)

Стадия 8. Получение 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)бензойной кислоты

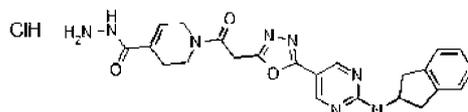


Раствор метил 4-(4-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1-(2-оксо-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]триазол[4,5-с]пиридин-5-ил}этил)-1H-пиразол-3-ил)бензоата (0,1 г, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) и 1 н. раствор гидроксида лития (0,52 мл, 0,52 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции добавили 2 н. водный раствор HCl, чтобы отрегулировать pH до 2, и экстрагировали с дихлорметаном. Органический слой отделили, высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (15% метанол/дихлорметан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (20 мг, 21%).

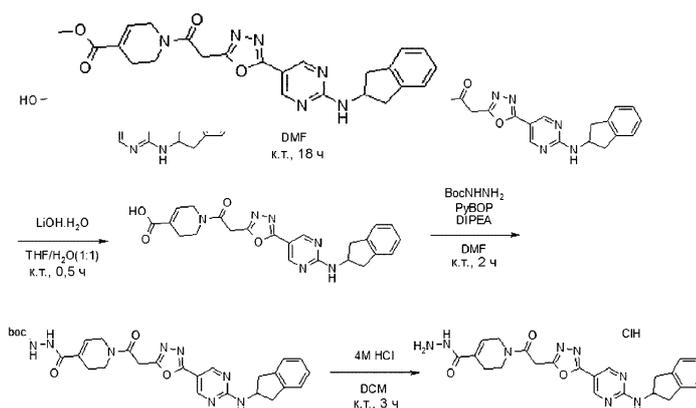
MS m/z: 562 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,17 (s, 2H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,11-7,24 (m, 4H), 5,37 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 2,72-2,94 (m, 4H)

Пример 39. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбогидразидгидрохлорида (соединение 120)



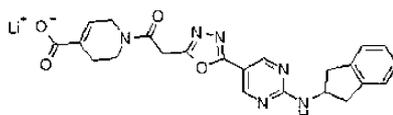
Стадия 1. Получение метил 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата



К охлажденному льдом раствору соединения 33-d (98,9 мг, 0,29 ммоль) и соединения im-10 (83 мг, 0,59 ммоль) в DMF (8 мл) добавили PyBOP (229 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (0,26 мл, 1,47 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь развели этилацетатом (20 мл), трижды промыли водой. Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (80% этилацетат/н-гексан), чтобы получить указанное в заголовке соединение в количественном соотношении в виде белого твердого вещества (135 мг).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц). δ м.д.: 8,89 (d, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,28 (bs, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 5H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H)

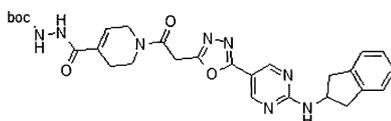
Стадия 2. Получение литиевой соли 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты



Смесь метил 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоксилата (135 мг, 0,29 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (61,7 мг, 1,47 ммоль) растворили в ТГФ (1 мл) и воде (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. При пониженном давлении удалили растворитель, а полученный в результате остаток растерли с диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (141 мг), используемое для следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z: 447 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 3. Получение N^1 -[(трет-бутоксикарбонил)-1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбогидразида



К охлажденному льдом раствору 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,11 ммоль) и трет-бутилкарбазата (29,6 мг, 0,22 ммоль) в DMF (3 мл) добавили PyBOP (87,4 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,10 мл, 0,56 ммоль). Реакционную смесь подогрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавили EA (эффективной щелочью) (20 мл), трижды промыли водой.

Органический слой высушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очистили методом колоночной хроматографии (этилацетат), чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (14,3 мг, 23%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц), δ м.д.: 8,88 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,96-3,66 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 4. Получение 1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбогидразидгидрохлорида

К охлажденному льдом раствору N^1 -[(трет-бутоксикарбонил)-1-[2-(5-{2-[(2,3-дигидро-1H-инден-2-

ил)амино]пиримидин-5-ил}-1,3,4-оксадиазол-2-ил)ацетил]-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-карбогидразида (14,3 мг, 0,03 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавили 4 н. раствор HCl в диоксане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения при пониженном давлении удалили растворитель. Полученный в результате остаток растерли с диэтиловым эфиром, чтобы получить указанное в заголовке соединение в виде бежевого твердого вещества (6,3 мг, 50%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц), δ м.д.: 8,82-8,76 (m, 2H), 8,42-8,34 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 5H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 6H), 2,33-2,28 (m, 2H).

Пример испытания 1. Измерение ингибирующей активности в отношении человеческого ENPP2

Двухкратное разбавление каждого раствора испытуемого соединения (10 мкМ, 100% диметилсульфоксид) провели на 96-луночном V планшете (Costar 3363). После десятикратного разбавления каждого раствора испытуемого соединения (100% диметилсульфоксид) деионизированной дистиллированной водой, 10 мкл каждого разведенного раствора соединения (10%

диметилсульфоксид) разделили на аликвоты для 96-луночного планшета с черным плоским дном (Costar 3915). Туда добавили 50 мкл раствора для количественного анализа 1,6X (224 мМ NaCl, 80 мМ трис-HCl (pH 8,0), 8 мМ KCl, 1,6 мМ CaCl₂, 1,6 мМ MgCl₂ и 1,6 мг/мл BSA без жирной кислоты), а затем туда добавили 20 мкл 20 нМ раствора человеческого ENPP2 (буферный раствор: 140 мМ NaCl, 50 мМ трис-HCl (pH 8,0), 5 мМ KCl, 1 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂ и 1 мг/мл BSA без жирной кислоты) и 20 мкМ 5 мМ раствора FS-3 (буферный раствор: деионизированная дистиллированная вода), соответственно, с последующим перемешиванием. В условиях реакции при 37°C в течение 30 мин каждые 5 мин проводили измерение интенсивности флуоресценции (Ex: 485 нм, Em: 528 нм) посредством считывающего устройства Envision Xcite Multilabel. Для каждого испытуемого раствора получили значение ΔCFU_{30мин} (значение CFU (колониеобразующих единиц), измеренное на 30 мин - значение CFU измеренное на 0 мин) и на основе уравнения: $100 \cdot (\Delta CFU_{30\text{мин}} \text{ испытуемого раствора} / \text{среднее значение } \Delta CFU_{30\text{мин}} \text{ контрольной группы}) \cdot 100$, получили процентное соотношение ингибирующей активности (т.е. % ингибирования). Кроме того, на основе процентного соотношения ингибирующей активности с использованием программного обеспечения Grafit5 рассчитали значения IC₅₀, представленные в табл. 2.

Таблица 2

Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)	Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)	Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)
1-1	1	3,3	6-4	36	2,9	10-8	68	1,8
1-2	2	2,1	6-6	38	4,0	10-9	69	4,0
1-3	3	14,3	6-7	39	10,6	10-10	70	2,3
1-4	4	18,9	6-8	40	10,1	10-11	71	3,6
1-8	8	3,5	6-10	42	8,1	10-12	72	3,4
1-9	9	9,0	6-11	43	11,2	10-13	73	3,7
1-10	10	2,8	6-12	44	16,6	10-14	74	1,7
2-1	12	3,2	6-13	46	4,6	10-15	75	1,5
2-2	13	3,7	6-15	48	13,3	10-16	76	3,0
2-3	14	2,4	6-17	50	4,5	10-17	77	6,5
2-5	16	2,2	7-1	51	2,5	11-1	78	2,4
3-1	17	3,4	7-2	52	3,6	11-2	79	1,6
3-2	18	3,6	7-3	53	3,1	12-1	80	<1,56
3-3	19	3,1	7-4	54	15,8	12-2	81	<1,56
4-1	20	2,6	7-5	55	2,9	12-3	82	<1,56
4-2	21	4,1	8-1	56	2,2	12-4	83	2,1
4-3	22	2,9	8-2	57	2,0	12-5	84	2,8
4-4	23	6,8	8-3	58	3,5	12-6	85	2,2
5-1	26	13,1	8-4	59	11,1	12-7	86	3,0
5-2	27	2,4	9	60	1,8	12-8	87	3,1
5-3	28	3,1	10-1	61	1,5	12-9	88	4,1
5-4	29	3,9	10-2	62	2,4	12-10	89	4,2
5-6	31	11,8	10-3	63	2,0	12-11	90	2,6
5-7	32	2,9	10-4	64	3,0	12-12	91	2,4
6-1	33	2,4	10-5	65	<1,56	12-13	92	2,3
6-2	34	2,0	10-6	66	1,9	12-14	93	2,1
6-3	35	2,4	10-7	67	6,1	13	94	2,3

Результатами представленной выше табл. 2 было подтверждено, что соединения по данному изобретению в значительной мере имеют ингибирующую активность в отношении ENPP.

Пример испытания 2. Измерение ингибирующей активности в отношении выработки LPA в сыворотке крови

После 100-кратного разбавления каждого раствора испытуемого соединения (5 мкл) (10 мМ, 100% диметилсульфоксид) с 495 мкл метанола, 3 мкл раствора разведенного метанола (1% диметилсульфоксид) смешали с 57 мкл раствора человеческой или мышиной сыворотки крови в 1,5 мл пробирке. Смешанный раствор испытуемого соединения развели сериями, по 12 мкл каждой, с 48 мкл 100% сыворотки крови, чтобы иметь 5 разных концентраций и каждую пробирку держали в течение 15 мин на водяной бане при постоянной температуре, составляющей 37°C. После этого приготовили раствор посредством разбавления 10 мг/мл 18:1 раствора LPC (50% этанол) с сывороткой крови, чтобы получить концентрацию, составляющую 375 мкг/мл, разделили на алиquotы в количестве 2 мкл в каждую пробирку таким образом, чтобы получить 50 мкл. Каждую пробирку держали в течение 3 ч на водяной бане при 37°C для протекания реакции. В пробирку, полученную после реакции, разделили на алиquotы и смешали в ней 100 мкл 0,5 мкМ 17:0 раствора LPA (хлороформ/ метанол/ вода=65/35/8). Провели центрифугирование в течение 10 мин с использованием центрифуги в условиях, составляющих 14000 об/мин и 4°C. 100 мкл из 50% раствора метанола сперва разделили на алиquotы для 96-луночного полипропиленового планшета (Agilent Technology 5042-1385), а супернатант (50 мкл) в пробирке после центрифуги осторожно перенесли на планшет с последующим перемешиванием. После его закрытия колпачком (Thermo 276011) провели анализ методом LC-MS/MS (жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии) (Agilent 1260). На основании уравнения: $100 - (\text{сыворотка крови после 3 ч} + \text{испытуемый раствор} / \text{сыворотка крови после 3 ч} + \text{контрольная группа}) \times 100$, получили процентное соотношение (т.е. % ингибирования), а затем с использованием программного обеспечения Grafit5 рассчитали значения IC₅₀, представленные в табл. 3.

В приведенной ниже табл. 3 сыворотка крови мыши представлена как (м), а сыворотка крови чело-

века представлена как (ч).

Таблица 3

Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)	Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)	Пример	Соединение №	IC ₅₀ (нМ)
1-2	2	23 (м)	6-2	34	52 (м)	10-10	70	11 (м)
1-10	10	10 (м)	6-3	35	46 (м) 99 (ч)	10-12	72	42 (м)
2-1	12	11 (м)	8-1	56	13 (м)	10-13	73	69 (м)
2-2	13	13 (м)	9	60	11 (м)	10-14	74	15 (м)
2-3	14	8 (м)	10-1	61	25 (м)	11-2	79	5 (ч)
3-3	19	25 (м)	10-2	62	22 (м)	12-1	80	6 (м)
4-1	20	29 (м)	10-3	63	12 (м) 10 (ч)	12-2	81	5 (м)
4-3	22	57 (м)	10-5	65	30 (м)	12-3	82	8 (м)
5-2	27	10 (м)	10-6	66	12 (м)	12-5	84	8 (м)
6-1	33	9 (м) 6 (ч)	10-8	68	32 (м)	12-10	89	21 (м)

Результатами представленной выше табл. 3 было подтверждено, что соединения по данному изобретению могут снижать LPA в присутствии сыворотки крови мыши или человека, а также могут ингибировать выработку LPA, вызываемую аутоксинамом.

Пример испытания 3. Данные количественного анализа/ADME

Количественный анализ FS-3

Данное испытание провели в том же процессе, что и пример испытания 1, для получения значений IC₅₀, представленных в приведенной ниже табл. 4.

Количественный анализ bis-pNPP

Восьмикратное разбавление каждого раствора испытуемого соединения (10 мкМ, 100% диметилсульфоксид) провели на 96-луночном V планшете (Costar 3363). После восьмикратного разбавления каждого раствора испытуемого соединения (100% диметилсульфоксид) с деионизированной дистиллированной водой, 10 мкл разведенного раствора каждого испытуемого соединения (10% диметилсульфоксид) разделили на алиquotы на 96-луночном планшете с черным плоским дном (Costar 3915). Туда добавили 50 мкл 60мМ трис-НСl (рН 9,0) буфера, после этого добавили 20 мкл 3,75 нМ раствора человеческого АТХ (буферный раствор: 50 мМ трис-НСl (рН 8,5), 5 мМ СаCl₂, 2,5 мМ MgCl₂, 0,01% Brij35) и добавили 20 мкл 25 мМ раствора bis-pNPP (соль бис(п-нитрофенил)фосфат натрия) (буферный раствор: 50 мМ трис-НСl (рН 9,0)), соответственно, с последующим перемешиванием. Измерение интенсивности флуоресценции (условия измерений - длина волны: 405, время: 35 мин, интервал: 10 с, считываний: 211, минимальный интервал: 0:09, температура: 37°) провели посредством считывающего устройства для микропланшетов Spectramax 190 от Molecular Devices. Получили значение ΔOD_{10мин} (значение OD, измеренное на 10 мин- значение OD, измеренное на 0 минуте) для каждого испытуемого раствора и на основе уравнения: $100 - (\Delta OD_{10\text{мин}} \text{ испытуемого раствора} / \text{среднее значение } \Delta OD_{10\text{мин}} \text{ контрольной группы}) \times 100$, получили процентное соотношение ингибирующей активности (т.е. % ингибирования). Кроме того, на основе процентного соотношения ингибирующей активности с использованием программного обеспечения Graph5 рассчитали значения IC₅₀, представленные в табл. 3.

Количественный анализ ex-vivo (количественный анализ LPC)

Данное испытание провели в том же процессе, что и пример испытания 2, для получения значений IC₅₀, представленных в приведенной ниже табл. 4.

Микросомальная стабильность

2,5 мМ исходного раствора испытуемого соединения в DMSO разбавили до 25 мкМ со 100 мМ калий-фосфатного буфера (рН 7,4), содержащего 5 мМ EDTA (этилендиаминтетрауксусной кислоты). Этот раствор смешали с реакционными смесями (конечная концентрация 1 мкМ). Инкубационные смеси (конечный объем 700 мкл) испытуемого соединения с микросомами печени [Xenotech; крыса (SD мужской особи), человек (смешанный пол)] состояли из микросом печени (0,5 мг/мл), субстрата (соединение 4, 5 мкМ), регенерирующей системы NADPH (восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат) (1,3 мМ NADP⁺, 3,3 мМ глюкоза-6-фосфата, 3,3 мМ MgCl₂, 0,4 U/мл глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы) в 81,3 мМ калий-фосфатного буфера (рН 7,4), содержащего 1 мМ EDTA в воспроизводимых копиях. Реакцию инициировали посредством добавления регенерирующей системы NADPH после предварительной инкубации при 37°С в течение 10 мин с испытуемыми соединениями. 100 мкл алиquotы образца удалили на 0, 5, 10, 20, 30 и 60 мин. Реакцию остановили посредством добавления 200 мкл содержащего ацетонитрил внутреннего стандарта (0,3 мкМ декстрометорфана). Каждый образец перемешивали и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин. Полученный в результате супернатант проанализировали методом LC-MS/MS (жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии) для определения потерь исходного соединения. % оставшегося исходного соединения рассчитали в 6 временных точках

испытания, проведенного для определения T1/2.

Таблица 4

Пример	Соединение №	Ферментативный количественный анализ		Количественный анализ ex- vivo ¹ (IC50)	Дополнительный количественный анализ ²
		FS-3	bis-pNPP		
15	96	2,02 нМ	< 1,56 нМ	3,65 нМ ³	MS: t1/2=22,2±0,7мин (ч); 30,0±1,57мин (кр)
17	98	9,39	< 1,56 нМ		MS:t1/2>60мин (ч, кр); Крыса РК
18	99	2,8 нМ	5,59 нМ		
19	100	1,74 нМ	3,6 нМ		MS: t1/2=16,4±0,45ми н (ч); 10,3±0,72мин (кр)
25	106	2,57 нМ	2,27 нМ		MS: t1/2=4,2±0,19мин (ч); 3,9±0,03мин (кр)
26	107	1,56 нМ	4,87 нМ		
34	115	3,04 нМ	66,8 нМ	125 нМ ⁴	MS:t1/2>60мин (ч, кр); Крыса РК
35	116	< 1,56 нМ	< 1,56 нМ	7,10 нМ ⁵	MS: t1/2=33,0±0,41ми н (ч); 25,2±0,69мин (кр); Крыса РК
36	117	1,84 нМ	> 100 нМ		
37	118	< 1,56 нМ	5,3 нМ		
38	119	< 1,56	9,19 нМ		
		нМ			
39	120	25,9 нМ	380 нМ		

¹ В мышинной плазме, LPA 18:1

² M3=микросомальная стабильность

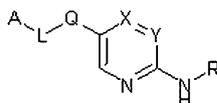
³ Для других изоформ LPA: 3,26 нМ (16:0), 14,9 нМ (18:0), 3,39 нМ (18:2), 2,77 нМ (20:4)

⁴ Для других изоформ LPA: 31,7 нМ (16:0), 323 нМ (18:0), 107 нМ (18:2), 78,2 нМ (20:4)

⁵ Для других изоформ LPA: 2,72 нМ (16:0), 30 нМ (18:0), 5,30 нМ (18:2), 4,46 нМ (20:4)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное химической формулой 1, или его фармацевтически приемлемая соль:



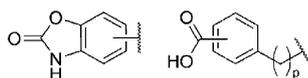
Химическая формула 1

где

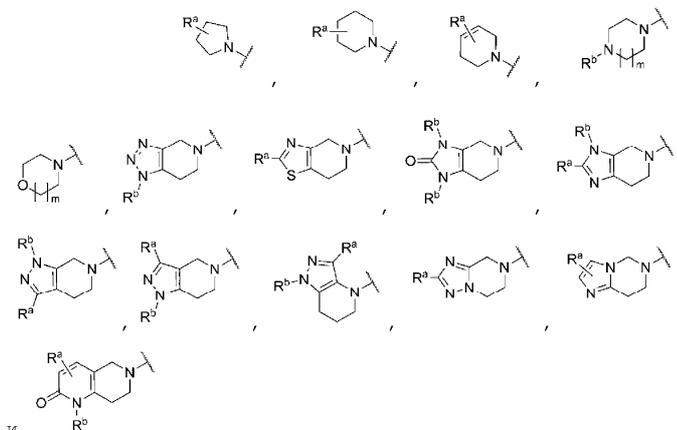
X представляет собой CH и Y представляет собой N;

R представляет собой инданил;

A представляет собой



или кольцо, выбранное из



где

R^a представляет собой водород, карбоксил, карбамоил, C_1 - C_{10} алкилсульфониламино, аминсульфониламино ($-NHSO_2NH_2$) или амино;

R^b представляет собой водород, карбоксил или аминсульфонил;

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2;

p равно 0;

L представляет собой $-(CR_3R_4)_aC(=O)-$, $-C(=O)-(CR_3R_4)_a-$, $-C(=O)-(CR_5R_6)_bNH-(CR_7R_8)_c-$, $-NH-(CR_7R_8)_c-C(=O)-(CR_5R_6)_b-$ или $-C(=NR_9)-(CR_3R_4)_a-$;

R_3 - R_8 , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_{10} алкил;

R_9 представляет собой гидроксил;

a равен целому числу от 1 до 5;

b и c , каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5;

Q представляет собой пятичленный гетероарилен, содержащий 2 или 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы;

указанный гетероарилен вышеупомянутого Q может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила, гидроксил C_1 - C_{10} алкила, C_3 - C_{10} циклоалкила, C_6 - C_{12} арила, C_2 - C_{12} гетероарила, карбоксила, $NR_{11}R_{12}$, $-O(CH_2)_eR_{13}$, $-(CH_2)_fR_{14}$ и $-C(=O)R_{15}$, причем указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил может быть дополнительно замещен $NR_{11}R_{12}$ или карбоксилком;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или C_3 - C_{10} циклоалкил;

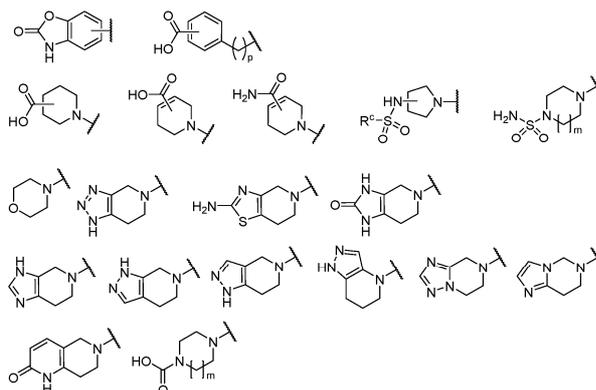
e и f , каждый независимо, равен целому числу от 0 до 5;

R_{13} представляет собой водород, C_1 - C_{10} алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероциклоалкил или карбоксил, причем указанный арил и гетероциклоалкил вышеупомянутого R_{13} может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила и карбокси;

R_{14} и R_{15} , каждый независимо, представляет собой C_2 - C_{12} гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть одним кольцом, конденсированным кольцом или спирокольцом, которое является насыщенным либо ненасыщенным, в котором CH_2 в кольце может быть замещена оксо, и также где указанный гетероциклоалкил может быть замещен или дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из галогена, C_1 - C_{10} алкила, галогензамещенного C_1 - C_{10} алкила и C_6 - C_{12} арила;

где указанный гетероарил, гетероарилен, гетероциклоалкил и гетероциклоалкенилен, каждый независимо, содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где A выбрана из следующих структур:

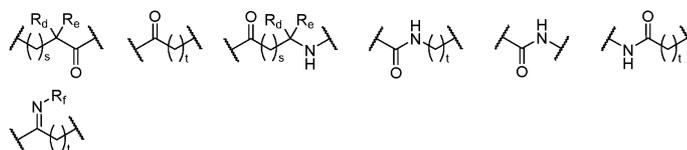


где R^c представляет собой C_1 - C_7 алкил или amino;

p равен 0 и

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2.

3. Соединение по любому из пп.1, 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где L выбрана из следующих структур:



где R^d и R^e , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

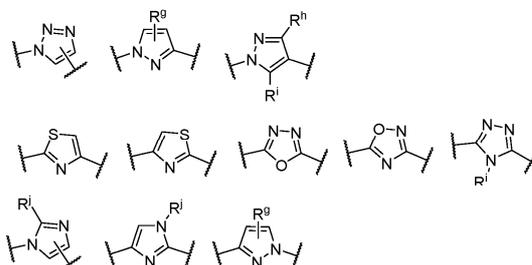
R^f представляет собой гидроксид;

R_{10} , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

s равен целому числу от 0 до 3 и

t равен целому числу от 1 до 3.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q выбрана из следующих структур:



где R^g представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^h представляет собой водород, гидроксид, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидроксид C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил, карбоксил, $-O(CH_2)_eR_{13}$, $-(CH_2)_fR_{14}$ или $-C(=O)R_{15}$, причем указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил из R^h может быть дополнительно замещен $NR_{11}R_{12}$ или карбоксилатом;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R_{13} представляет собой C_6 - C_{12} арил, C_3 - C_9 гетероциклоалкил или карбоксил, причем указанный арил и гетероциклоалкил из R_{13} может быть дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C_1 - C_7 алкила, галогензамещенного C_1 - C_7 алкила и карбоксила;

R_{14} и R_{15} , каждый независимо, представляет собой C_3 - C_9 гетероциклоалкил, причем указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть одним кольцом, конденсированным кольцом или спирокольцом, которые являются насыщенным либо ненасыщенным, в котором CH_2 в кольце может быть замещена оксо и также указанный гетероциклоалкил из R_{14} и R_{15} может быть замещен или дополнительно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из галогена C_1 - C_7 алкила, галогензамещенного C_1 - C_7 алкила и C_6 - C_{12} арила;

R^i представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

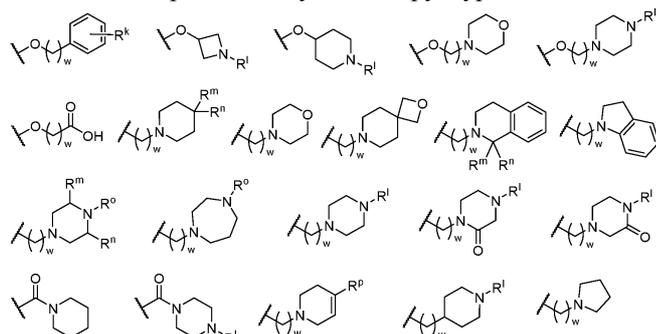
R^j представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

e равен целому числу от 0 до 3 и

f равен целому числу от 0 до 3.

5. Соединение по п.4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^h представляет собой водород, гидроксид, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидроксид C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил,

C₂-C₁₂ гетероарил или карбоксил или выбран из следующих структур:



где R₁₁ и R₁₂, каждый независимо, представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₆-C₁₂ арил или C₃-C₇ циклоалкил;

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C₁-C₇ алкил или галогензамещенный C₁-C₇ алкил;

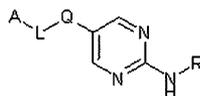
R^m и Rⁿ, каждый независимо, представляет собой водород, C₁-C₇ алкил или галоген;

R^o представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R^p представляет собой C₆-C₁₂ арил и

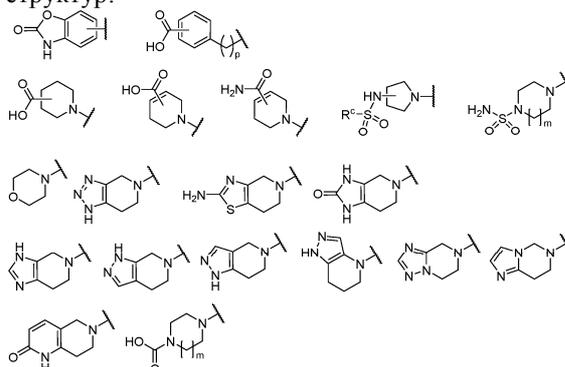
w равен целому числу от 0 до 3.

6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где данное соединение представлено следующей химической формулой 2



где R представляет собой инданил;

A выбрана из следующих структур:

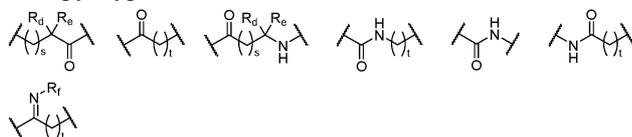


R^c представляет собой C₁-C₇ алкил или amino;

r равен 0;

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2;

L выбрана из следующих структур:



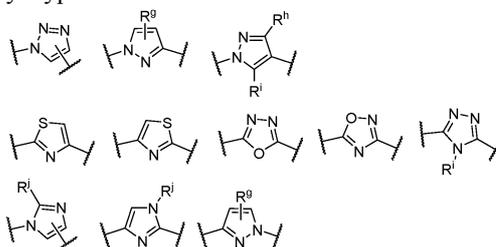
R^d и R^e, каждый независимо, представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

R^f представляет собой гидроксид;

s равен целому числу от 0 до 3;

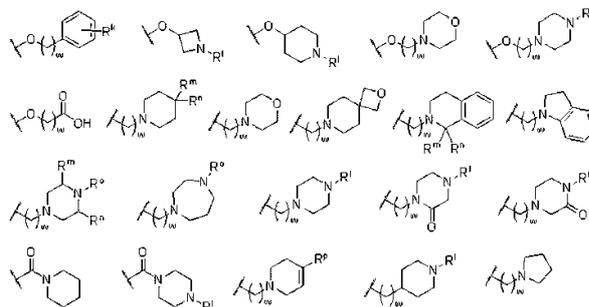
t равен целому числу от 1 до 3;

Q выбрана из следующих структур:



R^g представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^h представляет собой водород, гидрокси, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидрокси C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил, C_6 - C_{12} арил, C_2 - C_{12} гетероарил или карбоксил или выбрана из следующих структур:



указанный алкил, циклоалкил, арил и гетероарил из R^h может быть дополнительно замещен $NR_{11}R_{12}$ или карбоксилком;

R^i представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

R^j представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

R_{11} и R_{12} , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, C_6 - C_{12} арил или C_3 - C_7 циклоалкил;

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

R^m и R^n , каждый независимо, представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галоген;

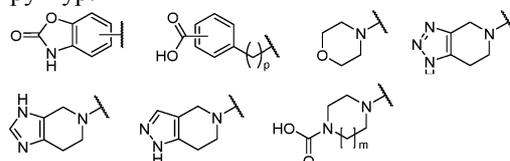
R^o представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^p представляет собой C_6 - C_{12} арил и

w равен целому числу от 0 до 3.

7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R представляет собой инданил;

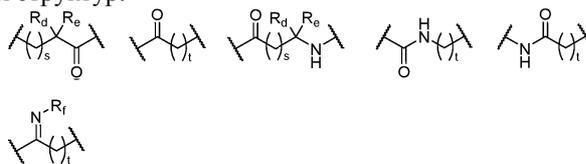
A выбрана из следующих структур:



p равен 0;

m равен целому числу, составляющему 0, 1 или 2;

L выбрана из следующих структур:

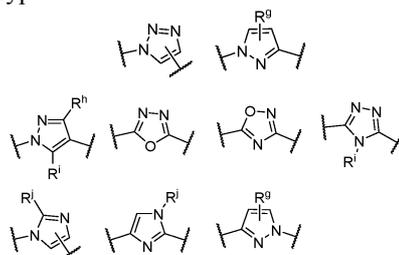


R^d и R^e , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

s равен целому числу от 0 до 3;

t равен целому числу от 1 до 3;

Q выбрана из следующих структур:



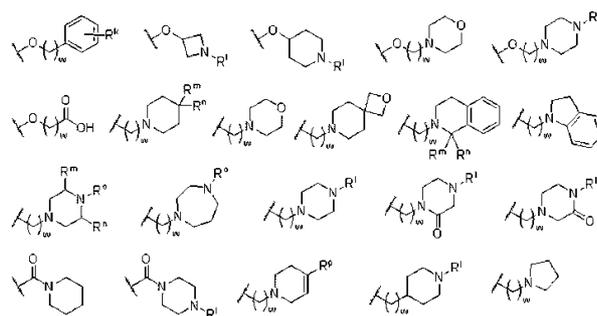
R^g представляет собой водород или C_1 - C_7 алкил;

R^h представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил или галогензамещенный C_1 - C_7 алкил;

R^i представляет собой водород, C_1 - C_7 алкил, галогензамещенный C_1 - C_7 алкил, C_3 - C_7 циклоалкил или C_6 - C_{12} арил;

R^j представляет собой водород, гидрокси, $NR_{11}R_{12}$, C_1 - C_7 алкокси, C_1 - C_7 алкил, гидрокси C_1 - C_7 ал-

кил, C₃-C₇ циклоалкил, C₆-C₁₂ арил, C₂-C₁₂ гетероарил или карбоксил или выбран из следующих структур:



R₁₁ и R₁₂, каждый независимо, представляет собой водород, C₁-C₇ алкил, C₆-C₁₂ арил или C₃-C₇ циклоалкил;

R^k представляет собой водород или карбоксил;

R^l представляет собой водород, C₁-C₇ алкил или галогензамещенный C₁-C₇ алкил;

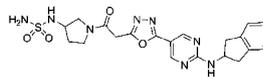
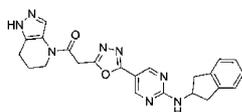
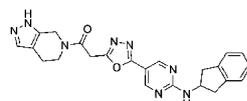
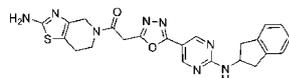
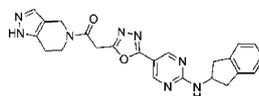
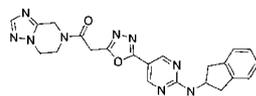
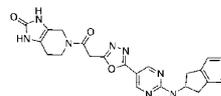
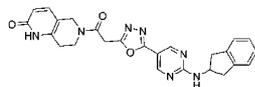
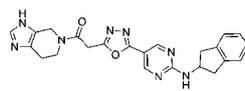
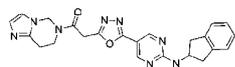
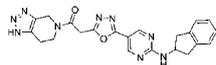
R^m и Rⁿ, каждый независимо, представляет собой водород, C₁-C₇ алкил или галоген;

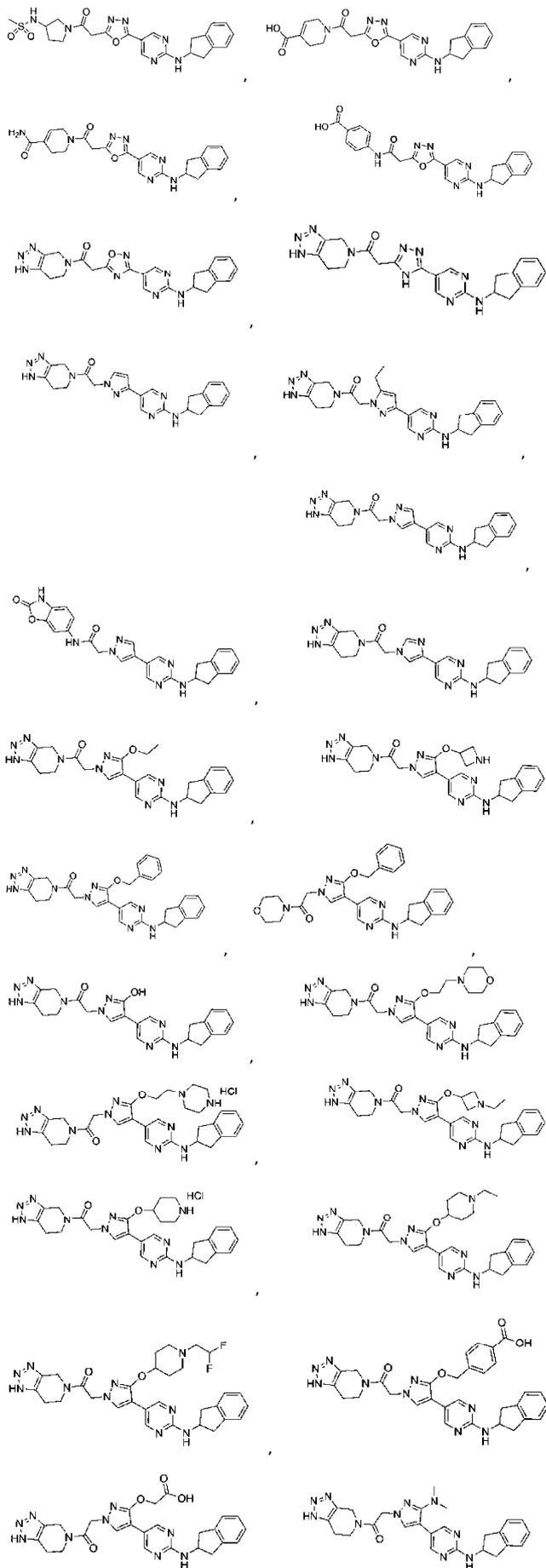
R^o представляет собой водород или C₁-C₇ алкил;

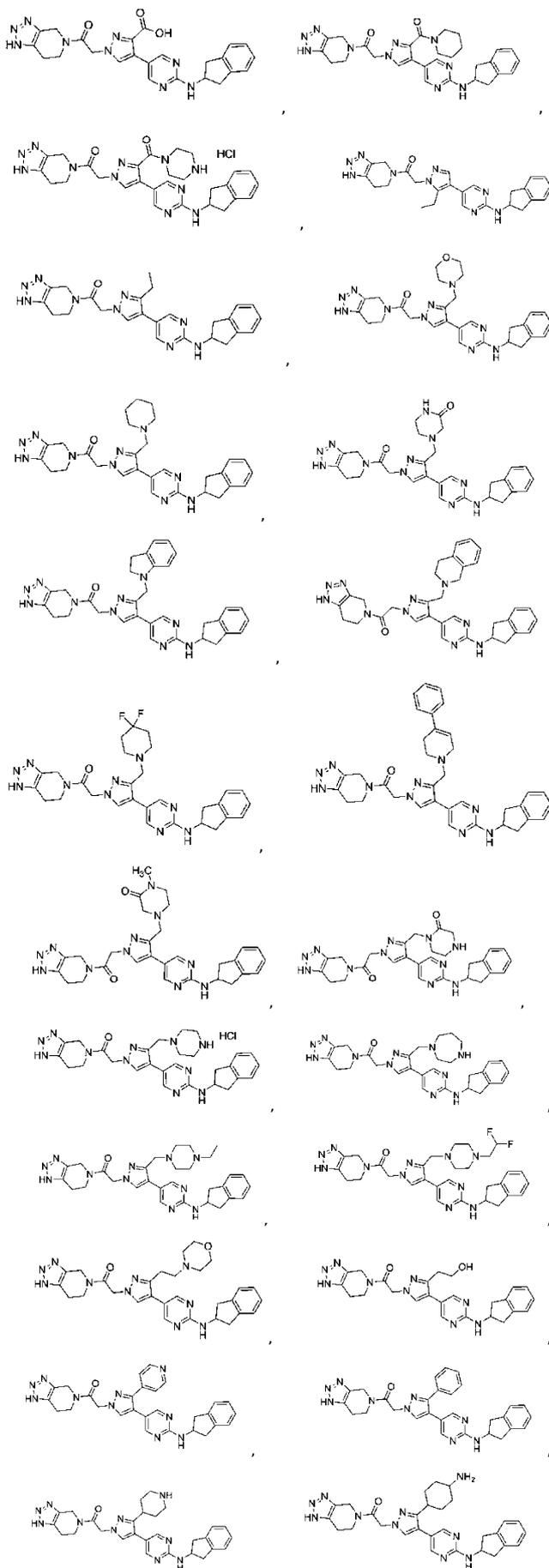
R^p представляет собой C₆-C₁₂ арил и

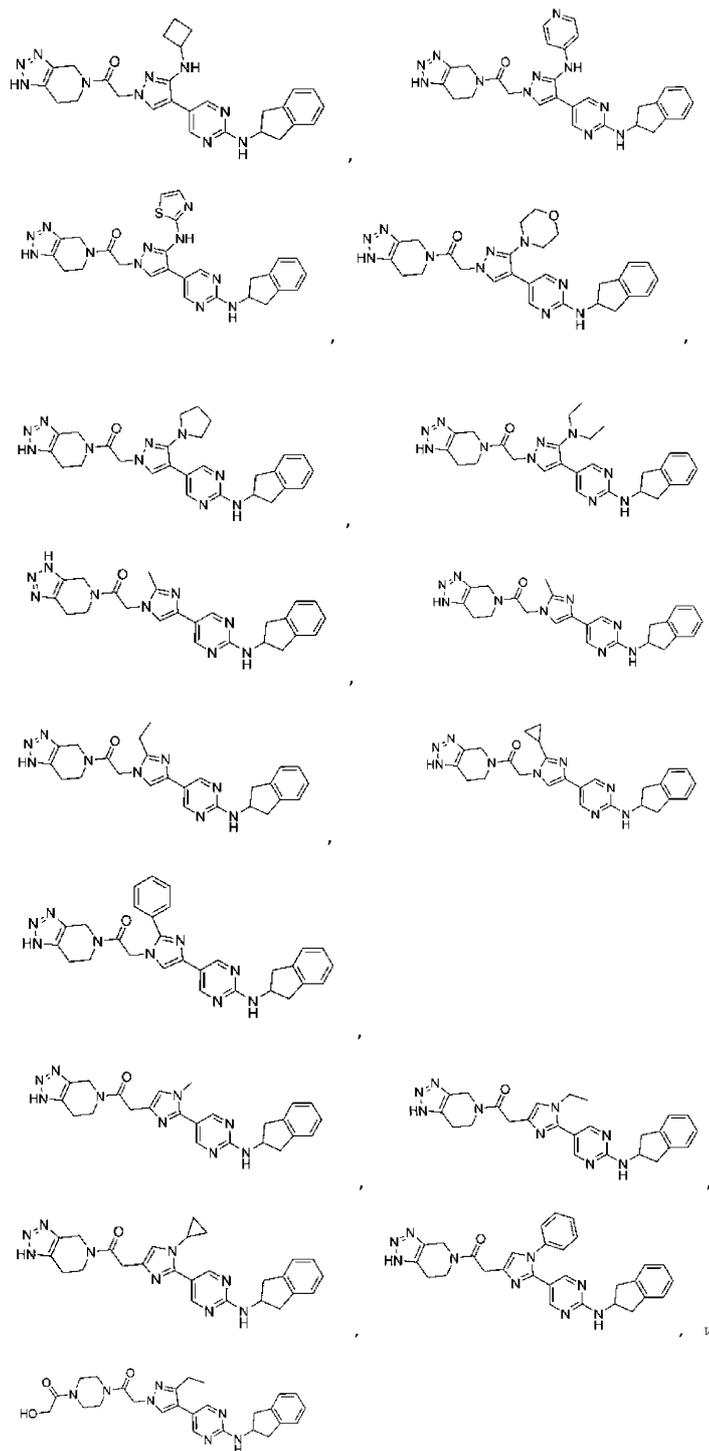
w может быть целым числом от 0 до 3.

8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где данное соединение выбрано из соединений, имеющих следующие структуры:

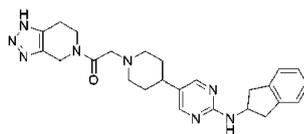








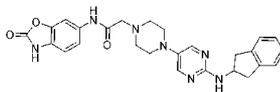
9. Соединение, выбранное из



4.3

или фармацевтически приемлемая соль.

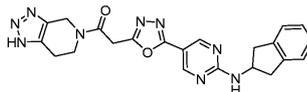
15. Соединение по п.9 формулы 5.2



5.2

или фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.9 формулы 6.1



6.1

или фармацевтически приемлемая соль.

17. Фармацевтическая композиция ингибитора аутотоксина (АТХ), содержащая в качестве эффективного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-16, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

18. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения расстройства, связанного с активностью АТХ, содержащая в качестве эффективного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-16, или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, где расстройство выбирают из группы, состоящей из сердечно-сосудистого расстройства, рака, ожирения, сахарного диабета, острой почечной недостаточности, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, острого отторжения трансплантата почки, хронической аллотрансплантатной нефропатии, цирроза печени, заложенности печени, зуда, неалкогольного стеатогепатита, острого и хронического отторжения трансплантата печени, артрита, атопического дерматита, астмы, невропатической боли, шизофрении, невровоспаления, периферической невропатии, вегетативной невропатии, системного заболевания, васкулитов, саркоидоза, аллергической пневмонии, альвеолярного протеиноза, гранулематоза клеток Лангерганса, лимфангиолемиомиоматоза, индуцированного излучением фиброза, силикоза, индуцированного асбестом легочного фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), фиброза миокарда и сосудов, фиброза почек, фиброза печени, фиброза легких, фиброза кожи, склеродермии, инкапсулирующего перитонита, тубулоинтерстициального фиброза почек, гломерулосклероза, неалкогольного стеатоза печени, идиопатического фиброза легких, цирроза печени, пролиферативной и непролиферативной ретинопатии, сухой и мокрой возрастной макулярной дегенерации (ВДМ), макулярного отека, окклюзии центральной артерии/венозной окклюзии, травматического повреждения, глаукомы, хронического зуда холестатической формы и острого или хронического отторжения трансплантата органа.

