

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 039482

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.02.01

(21) Номер заявки  
202090368

(22) Дата подачи заявки  
2018.08.28

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/14 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)

---

(54) СОЕДИНЕНИЯ-ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРА ЛИЗОФОСФАТИДНОЙ КИСЛОТЫ 1 (LPA1)

---

(31) PCT/CN2017/100354

(32) 2017.09.04

(33) CN

(43) 2020.06.30

(86) PCT/US2018/048249

(87) WO 2019/046239 2019.03.07

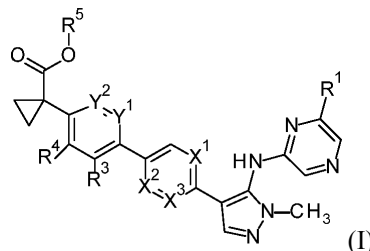
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:  
Ма Тяньвэй, У Лян, Чжан Сюэцзюнь  
(US)

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

(56) US-A1-2013253004  
WO-A1-2012138648

(57) В изобретении предложено соединение формулы (I)



или его фармацевтическая соль, описаны применение, способы его получения.

B1

039482

039482

B1

В изобретении предложены соединения-ингибиторы рецептора лизофосфатидной кислоты 1 (LPA<sub>1</sub>) и их фармацевтически приемлемые соли и их применение в терапии.

LPA<sub>1</sub> является первым выявленным высокоаффинным рецептором лизофосфатидных кислот (ЛФК), которые представляют собой низкомолекулярные биоактивные глицерофосфолипиды. Опосредованная LPA активация LPA<sub>1</sub> вызывает разнообразные клеточные ответы, включая пролиферацию, миграцию и подавление гибели клеток. В частности, путь LPA-LPA<sub>1</sub> может быть задействован при развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который представляет собой заболевание печени, характеризующееся отложениями жира, воспалением и повреждением тканей. Прогрессирование НАСГ приводит к накоплению рубцов, или к фиброзу, в печени. При дальнейшем развитии НАСГ может вызывать цирроз и портальную гипертензию. Примерно 2-5% взрослых американцев и вплоть до 20% субъектов с ожирением могут страдать от НАСГ. Помимо фиброза и цирроза НАСГ может прогрессировать до печеночноклеточной карциномы и печеночной недостаточности.

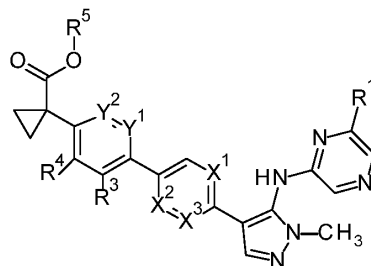
Было сделано предположение о том, что ингибирование LPA<sub>1</sub> может быть эффективным при лечении воспаления, фиброза и других опосредованных LPA<sub>1</sub> заболеваний или нарушений. Например, в патенте США № 9272990 описаны антагонисты LPA<sub>1</sub> для лечения фиброза.

В публикации PCT WO 2017/086430 описано  $\alpha$ -галогензамещенное тиофеновое соединение в качестве антагониста LPA<sub>1</sub> для лечения и/или профилактики НАСГ.

Существует неудовлетворенная потребность в соединениях-антагонистах LPA<sub>1</sub>, которые можно применять для лечения НАСГ, а также других опосредованных LPA<sub>1</sub> заболеваний или нарушений. Таким образом, в настоящем изобретении предложены соединения, которые обладают высокой и селективной активностью в качестве антагониста LPA<sub>1</sub> *in vitro*, а также эффективны в животной модели воспаления и фиброза печени. Кроме того, в настоящем изобретении предложено сложное эфирное пролекарство указанных соединений-антагонистов LPA<sub>1</sub>.

#### Сущность изобретения

В частности, в изобретении предложено соединение



где каждый X<sup>1</sup> представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой CH или N, и X<sup>3</sup> представляет собой C-R<sup>2</sup> или N при условии, что не более чем один из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> может представлять собой N;

Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой CH или N при условии, что только один из Y<sup>1</sup> или Y<sup>2</sup> может представлять собой N;

R<sup>1</sup> представляет собой изопропил, изобутил, трет-бутил, 2-гидроксипроп-2-ил, циклопропил, циклопропилокси, трет-бутилокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторпроп-2-ил, 1,1-дифторэтил, трифторметил, изопропилокси или 2-метоксипроп-2-ил;

R<sup>2</sup> представляет собой H или фтор;

R<sup>3</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкоксиметил, CF<sub>3</sub>, цианометил или циано;

R<sup>4</sup> представляет собой H, галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, CF<sub>3</sub> или циано;

R<sup>5</sup> представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения в указанном соединении Y<sup>1</sup> представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения в указанном соединении R<sup>1</sup> представляет собой изопропил, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения в указанном соединении R<sup>1</sup> представляет собой циклопропилокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения в указанном соединении R<sup>5</sup> представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения указанное соединение представляет собой

1-[4-[6-[5-[(6-трет-бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(3,3-дифторциклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1-метокси-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[2-циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-фтор-6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[3-(цианометил)-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[3-циано-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[2-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[1-метил-5-[[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-

метилфенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

аммониевую соль 1-[5-[6-[5-[(6-изопропилпиазин-2-ил)амино]-1-метилпиазол-4-ил]-3-пиадил]-2-пиадил]циклопропанкарбоновой кислоты,

1-[6-[6-[5-[(6-изопропилпиазин-2-ил)амино]-1-метилпиазол-4-ил]-3-пиадил]-3-пиадил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[4-[5-[(6-циклопропилпиазин-2-ил)амино]-1-метилпиазол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат аммония

или

1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиазин-2-ил)амино]-1-метилпиазол-4-ил]-3-пиадил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту;

или его фармацевтически приемлемую соль.

Более подробно, изобретение может представлять собой 1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиазин-2-ил)амино]-1-метилпиазол-4-ил]-3-пиадил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения воспалительных заболеваний, содержащая вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения фиброза, содержащая вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), содержащая вышеуказанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

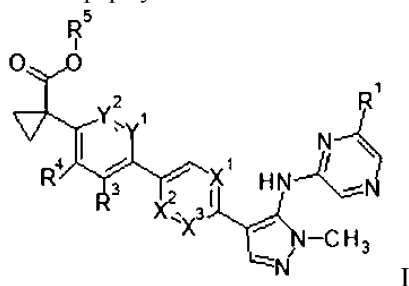
Настоящее изобретение, кроме того, предусматривает применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения НАСГ.

Настоящее изобретение, кроме того, предусматривает применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения фиброза.

Настоящее изобретение, кроме того, предусматривает применение вышеуказанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли для лечения воспалительных заболеваний.

#### Подробное описание изобретения

В изобретении описано соединение формулы I



где каждый  $X^1$  и  $X^2$  независимо представляет собой CH или N, а  $X^3$  представляет собой C- $R^2$  или N при условии, что если  $X^1$  представляет собой CH, то  $X^2$  представляет собой CH, а  $X^3$  представляет собой C- $R^2$ , и при условии, что если  $X^1$  представляет собой N, то не более чем один из  $X^2$  и  $X^3$  может представлять собой N;

$Y^1$  и  $Y^2$  представляют собой CH или N при условии, что только один из  $Y^1$  или  $Y^2$  может представлять собой N;

$R^1$  представляет собой изопропил, изобутил, трет-бутил, 2-гидроксипроп-2-ил, циклопропил, циклопропилокси, трет-бутилокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторпроп-2-ил, 1,1-дифторэтил, трифторметил, изопропилокси или 2-метоксипроп-2-ил;

$R^2$  представляет собой H или фтор;

$R^3$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксиметил,  $CF_3$ , цианометил или циано;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $CF_3$  или циано;

$R^5$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил; или его фармацевтиче-

ски приемлемую соль.

В одном из вариантов реализации  $X^1$  представляет собой N.

В одном из вариантов реализации  $X^1$  представляет собой СН.

В одном из вариантов реализации  $Y^1$  представляет собой СН.

В одном из вариантов реализации  $R^1$  представляет собой изопропил.

В одном из вариантов реализации  $R^1$  представляет собой циклопропилокс.

В одном из вариантов реализации  $R^3$  представляет собой Н, метил, метоксиметил, цианометил или циано.

В одном из вариантов реализации  $R^4$  представляет собой Н, метил,  $CF_3$  или циано. В одном из вариантов реализации  $R^5$  представляет собой Н.

В другом варианте реализации соединение согласно настоящему изобретению представляет собой любое из соединений, предложенных в примерах, или их фармацевтически приемлемых солей.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество. Согласно указанному аспекту изобретения также предложена фармацевтическая композиция для лечения НАСГ у млекопитающего, в частности у человека, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей или разбавителей. Кроме того, согласно указанному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения фиброза у млекопитающего, в частности у человека, например фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца или фиброза кожи, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей или разбавителей. Кроме того, согласно указанному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения воспалительных заболеваний у млекопитающего, в частности у человека, например хронического респираторного заболевания, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, синдрома Шегрена, язвенного колита и болезни Крона, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей или разбавителей.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения НАСГ у млекопитающего, в частности у человека, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из вариантов реализации указанного аспекта настоящего изобретения предложен способ лечения фиброза у млекопитающего, в частности у человека, например фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца или фиброза кожи, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте реализации указанного аспекта настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительных заболеваний у млекопитающего, в частности у человека, например хронического респираторного заболевания, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, синдрома Шегрена, язвенного колита и болезни Крона, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в указанном лечении, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В рамках указанного аспекта в изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении НАСГ у млекопитающего, в частности у человека. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении фиброза у млекопитающего, в частности у человека, например фиброза легких, фиброза печени, фиброза почек, фиброза сердца или фиброза кожи. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении воспалительных заболеваний у млекопитающего, в частности у человека. В одном из вариантов реализации указанного аспекта изобретения указанное воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического респираторного заболевания, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, синдрома Шегрена, язвенного колита и болезни Крона, но не ограничивающейся ими.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения НАСГ у млекопитающего.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения фиброза у

млекопитающего.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли в получении лекарственного средства для лечения воспалительных заболеваний у млекопитающего. В одном из вариантов реализации указанного аспекта изобретения указанное воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из хронического респираторного заболевания, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), рассеянного склероза, ревматоидного артрита, остеоартрита, псориаза, системной красной волчанки, склеродермии, синдрома Шегрена, язвенного колита и болезни Крона, но не ограничивающейся ими.

В настоящем документе термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" соединения относится к количеству или дозировке, которое(ая) является эффективным(ой) для лечения нарушения или заболевания, такого как НАСГ, фиброз, воспалительные заболевания, другие опосредованные LPAR1 заболевания или нарушения, такие как описано в настоящем документе. Лечащий диагност, как специалист в данной области техники, сможет легко определить эффективное количество традиционными способами и после изучения результатов, полученных в аналогичных условиях. При определении эффективного количества или дозы соединения учитывается ряд факторов, включая, но не ограничиваясь ими, вводимое соединение; совместное введение других агентов, если их применяют; вид млекопитающего; его размер, возраст и общее состояние здоровья; степень поражения или тяжести нарушения; ответ конкретного пациента; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим введения; применение других сопутствующих лекарственных средств; и другие важные факторы.

Предполагается, что термины "способ лечения" и "лечение" в настоящем документе относятся ко всем способам, при которых может происходить замедление, прерывание, блокировка, сдерживание или прекращение прогрессирования существующего нарушения и/или его симптомов, но необязательно указывают на полное устранение всех симптомов.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательные вещества" означает, что носитель, разбавитель и вспомогательные вещества фармацевтически совместимы с другими ингредиентами композиции. В конкретном варианте реализации фармацевтические композиции получены в виде таблетки или капсулы для перорального введения. Таблетка или капсула может включать соединение согласно изобретению в количестве, которое является эффективным для лечения фиброза, воспалительных заболеваний, НАСГ, других опосредованных LPAR1 заболеваний или нарушений.

В настоящем документе термин "фиброз" относится к образованию или присутствию избыточной соединительной ткани в органе или ткани. Фиброз может возникать в качестве реакции восстановления или замены в ответ на стимул, такой как повреждение или воспаление ткани. Отличительной чертой фиброза является выработка избыточного внеклеточного матрикса. Нормальный физиологический ответ на повреждение приводит к отложению соединительной ткани в рамках процесса заживления, но это отложение соединительной ткани может происходить длительное время и становиться патологическим, изменяя архитектуру и функцию ткани. В типовых вариантах реализации фиброз представляет собой фиброз легких, фиброз печени, фиброз почек, фиброз сердца или фиброз кожи.

Несмотря на то что соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно вводить непосредственно без использования каких-либо составов, соединения, как правило, вводят в виде фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательное вещество. Указанные композиции можно вводить различными способами, включая пероральный, подъязычный, интраназальный, подкожный, внутривенный и внутримышечный. Указанные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ред., 2-е изд., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Соединения формулы I, в целом, эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, ежедневные дозировки обычно находятся в диапазоне от примерно 0,2 мг/кг до примерно 15 мг/кг, чаще от примерно 0,7 мг/кг до примерно 7,5 мг/кг и, например, составляют примерно 1,5 мг/кг массы тела. В некоторых случаях дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, при этом в других случаях можно применять еще более крупные дозы в отсутствие каких-либо вредных побочных эффектов, и, таким образом, предполагается, что приведенные выше диапазоны дозировок не ограничивают объем изобретения каким-либо образом. Также предпочтительно можно вводить дневную дозу по частям в течение дня (например, по 1/2 дозы два раза в день или 1/3 дозы три раза в день). Следует понимать, что количество фактически вводимого соединения определяется лечащим врачом с учетом соответствующих факторов, включая состояние, подвергающееся лечению, выбранный способ введения, фактическое вводимое соединение или соединения, возраст, массу тела и ответ конкретного пациента и тяжесть симптомов пациента.

Композиции предпочтительно получают в виде стандартной лекарственной формы, где каждая дозировка содержит от примерно 20 до примерно 2000 мг, чаще от примерно 50 до примерно 500 мг, например примерно 200 мг активного ингредиента. Термин "стандартная лекарственная форма" относится

к физически дискретным формам, подходящим для введения в качестве стандартных дозировок субъекту-человеку и другим млекопитающим, где каждая стандартная форма содержит предварительно определенное количество активного вещества, которое по результатам вычислений обеспечивает желательный терапевтический эффект, совместно по меньшей мере с одним подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или вспомогательным веществом.

Соединения согласно настоящему изобретению содержат основные и кислотные фрагменты и, соответственно, могут взаимодействовать с различными органическими и неорганическими кислотами и основаниями с образованием фармацевтически приемлемых солей. Фармацевтически приемлемые соли соединения согласно настоящему изобретению включены в объем настоящей заявки. Термин "фармацевтически приемлемая соль" в настоящем документе относится к любой соли соединения согласно изобретению, которая является, по существу, не токсичной для живых организмов. Указанные фармацевтически приемлемые соли и общая методика их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, P. Stahl et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); и S.M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, January 1977.

Сокращения, используемые в настоящем документе, имеют следующие определения:

"Солевой раствор" обозначает насыщенный NaCl.

"БСА" обозначает бычий сывороточный альбумин.

"DAST" обозначает трифторид диэтиламиносеры.

"ДХМ" обозначает дихлорметан.

"ДМФА" обозначает N,N-диметилформамид.

"ДМСО" обозначает диметилсульфоксид (пердеутерированный [d6], если его используют для ЯМР).

"EtOAc" обозначает этилацетат.

"FLIPR" обозначает анализатор планшетов с флуоресцентной визуализацией.

"HBSS" обозначает буферный солевой раствор Хэнка.

"HEPES" обозначает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоокислоту.

"ВЭЖХ" обозначает высокоэффективную жидкостную хроматографию.

"ч" или обозначает час или часы.

"IC<sub>50</sub>" обозначает концентрацию, при которой достигается 50% максимального ингибирования.

"ЖХМС" обозначает жидкостную хроматографию - масс-спектрометрию.

"MeOH" обозначает метанол.

"МС" обозначает масс-спектрографию или масс-спектр.

"МТБЭ" обозначает метил-трет-бутиловый эфир.

"ПЭ" обозначает растворитель петролейный эфир.

"ТГФ" обозначает тетрагидрофуран.

Соединение формулы I может быть получено способами, известными в области химии, или новым способом, описанным в настоящем документе. Способ получения соединения формулы I и новые промежуточные соединения для получения соединения формулы I представляют собой дополнительные отличительные признаки изобретения и проиллюстрированы в следующих способах.

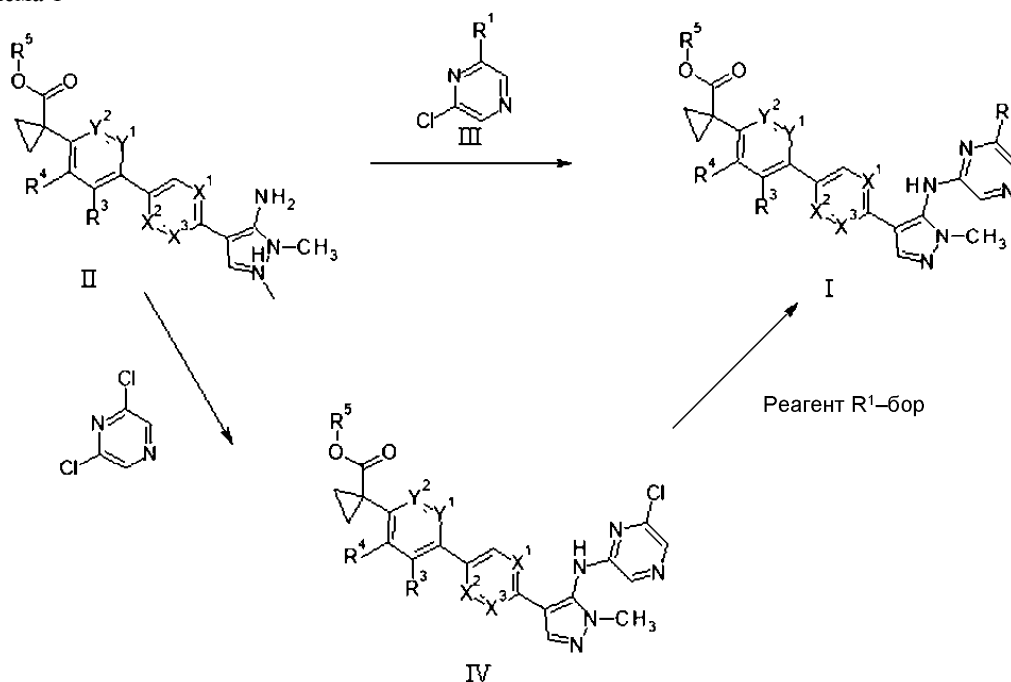
В общем случае соединение формулы I может быть получено из соединения формулы II (схема 1). Более конкретно, проводят взаимодействие соединения формулы II с соединением формулы III в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий, и основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе с получением соединения формулы I. Подходящие растворители включают диоксан. Соединение формулы III может быть получено способами, известными в области химии, а также способами, предложенными в примерах получения и примерах.

В качестве альтернативы, соединение формулы I может быть получено из соединения формулы IV (схема 1). Более конкретно, проводят взаимодействие соединения формулы IV с подходящим соединением-реагентом R<sup>1</sup>-бор в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий, и основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе с получением соединения формулы I. Подходящие растворители включают диоксан. Подходящее соединение-реагент R<sup>1</sup>-бор может быть получено способами, известными в области химии, а также способами, предложенными в примерах получения и примерах.

Следует понимать, что определенные функциональные группы, применяемые при получении соединения формулы I, могут выступать в качестве предшественников для групп, которые в итоге будут включены в соединение формулы I. Указанные группы известны в области химии и могут быть описаны в примерах получения и примерах. Например, группа R<sup>2</sup>-O-(C=O)- в соединении формулы I может быть получена путем химического превращения подходящей группы-предшественника, такой как циано (-CN).

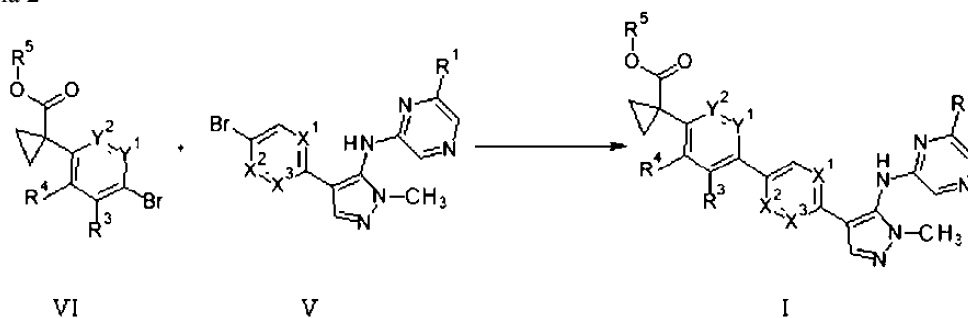


Схема 1



В качестве альтернативы, соединение формулы I может быть получено из соединения формулы V и соединения формулы VI (схема 2). Более конкретно, сначала проводят взаимодействие соединения формулы VI с бис(пинаколато)дибором в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, в подходящем растворителе, таком как диоксан, с получением промежуточного соединения пинаколатобора, затем проводят взаимодействие с соединением формулы V в присутствии основания, такого как карбонат натрия, с получением соединения формулы I. Соединение формулы V или соединение формулы VI может быть получено способами, известными в области химии, а также способами, предложенными в примерах получения и примерах.

Схема 2



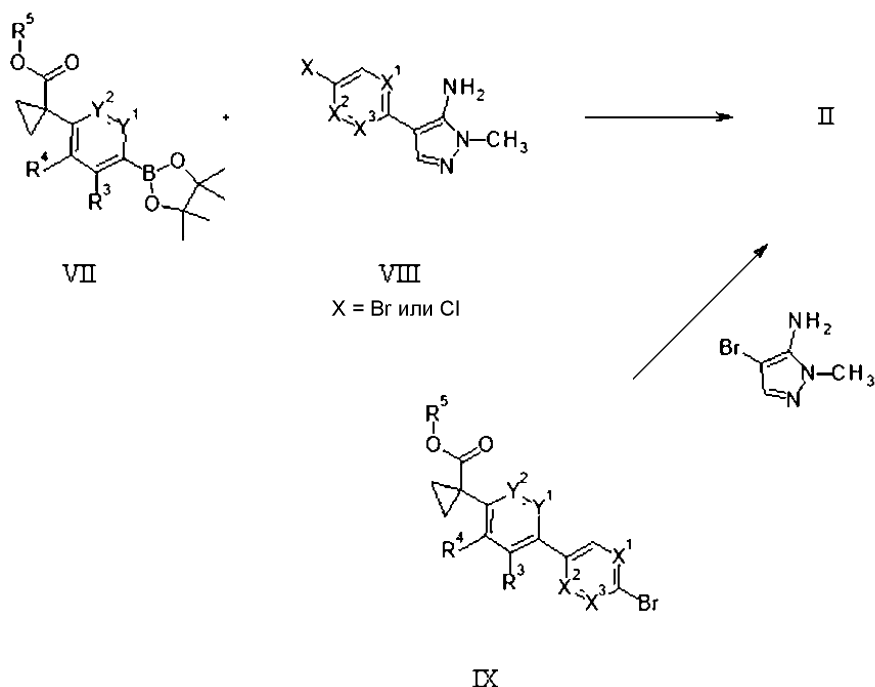
Как показано на схеме 3, соединения формулы II могут быть получены в результате взаимодействия соединения формулы VIII с соединением пинаколатобора формулы VII в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий, и подходящего основания, такого как карбонат натрия, в подходящем растворителе. Подходящие растворители включают диоксан.

Следует понимать, что группы, вступающие во взаимодействие, подходящие для способов сочетания, известны в области химии, а также описаны в примерах получения и примерах. Например, взаимодействующая с пинаколатобором группа в соединении формулы VII может быть замещена на альтернативные подходящие для сочетания группы, такие как трибутилстаннил.

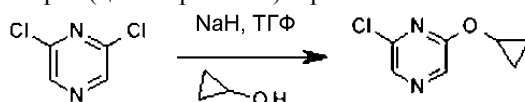
В качестве альтернативы, соединение формулы II может быть получено из соединения формулы IX (схема 3). Более конкретно, проводят взаимодействие соединения формулы IX с 4-бром-2-метилпиразол-3-амином в присутствии подходящего катализатора на основе переходного металла, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий, и основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе с получением соединения формулы II. Подходящие растворители включают диоксан.

Соединение формулы VII, формулы VIII или формулы IX может быть получено способами, известными в области химии, а также способами, предложенными в примерах получения и примерах.

Схема 3

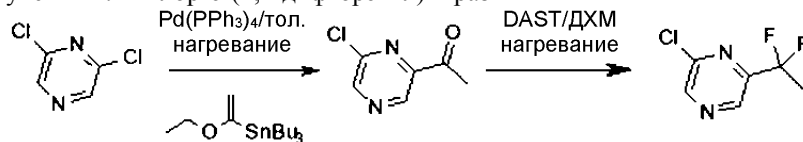


Пример получения 1. 2-Хлор-6-(циклопропокси)пиразин

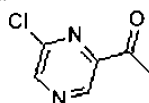


В циклопропанол (1,00 г, 17,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли гидрид натрия (1,36 г, 34,1 ммоль, 60 мас.%) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 30 мин. Затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (2,57 г, 17,0 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 12 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (2,50 г, 81,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 170,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения 2. 2-Хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиразин



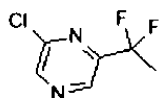
1) Синтез 1-(6-хлорпиразин-2-ил)этанона



В трибутил(1-этоксивинил)станнан (8,08 г, 22,2 ммоль) в безводном толуоле (100 мл) добавляли 2,6-дихлорпиразин (3,00 г, 20,1 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (2,33 г, 2,01 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем перемешивали смесь при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры выливали смесь в смесь нас. водн. KF (300 мл) и МТБЭ/EtOAc (1/1, 200 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Отфильтровывали твердые вещества через целит и промывали смесь МТБЭ/EtOAc (1/1, 150 мл × 2). Отделяли фильтрат. Экстрагировали водный слой EtOAc (200 мл). Концентрировали объединенные органические слои при пониженном давлении. Помещали остаток в ацетон (200 мл) и обрабатывали 1н. водн. HCl (120 мл), перемешивали при 10-15°C в течение 1 ч. Концентрировали смесь при пониженном давлении для удаления основной части ацетона и экстрагировали остаток смесью МТБЭ/EtOAc (1/1, 100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои нас. NaHCO<sub>3</sub> (150 мл × 2), соевым раствором (150 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями 0-10% EtOAc в ПЭ, с получением титульного соединения (1,0 г, 31,4%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 2,74 (s, 3H).

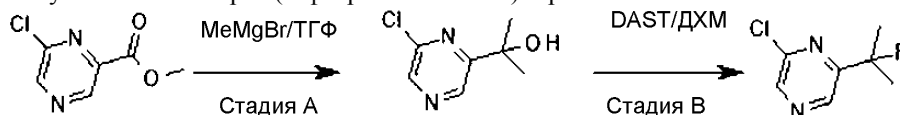
2) Синтез 2-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиразина



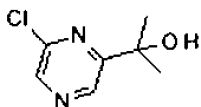
В 1-(6-хлорпирозин-2-ил)этанон (540 мг, 1,15 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (2,81 г, 17,2 ммоль) при 0°C и перемешивали раствор при 15°C в течение 12 ч. Выливали реакционную смесь в ледяную воду (30 мл) и по каплям добавляли водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мас.% в воде) до достижения pH 8. Разбавляли реакционную смесь 30 мл воды и экстрагировали ДХМ (40 мл × 3). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (800 мг) в виде желтого маслянистого вещества. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями 0-30% ЭА в ПЭ, с получением титльного соединения (385 мг, 90 мас.%, 56,3%) в виде желтого маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8,86 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 2,05 (t, J=18,4 Гц, 3H).

Пример получения 3. 2-Хлор-6-(1-фтор-1-метилэтил)пирозин

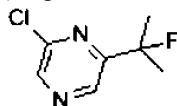


1) Синтез 2-(6-хлорпирозин-2-ил)пропан-2-ола



В бромид метилмагния (3,0 моль/л) в диэтиловом эфире (120 г, 348 ммоль, 3,0 моль/л) добавляли метил-6-хлорпирозин-2-карбоксилат (20,0 г, 116 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 2 ч. Гасили реакцию 1,0М раствором HCl (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (100 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Очищали желтое маслянистое вещество путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями 0-30% ЭА в ПЭ, с получением титльного соединения (3,80 г, 18,0%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 172,8 [M+H]<sup>+</sup>.

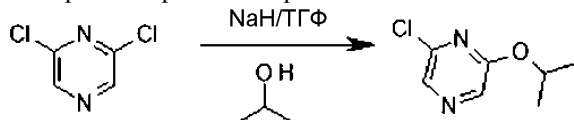
2) Синтез 2-хлор-6-(1-фтор-1-метилэтил)пирозина



В 2-(6-хлорпирозин-2-ил)пропан-2-ол (3,80 г, 20,9 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) добавляли DAST (6,74 г, 41,8 ммоль) при 0°C, затем перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 ч. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл × 3). Промывали объединенные органические слои нас. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), 1М HCl (20 мл) и солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия с получением желтого маслянистого вещества. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями 0-30% ЭА в ПЭ, с получением титльного соединения (3,40 г, 84%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 174,9 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 1,76 (d, J=22,4 Гц, 6H).

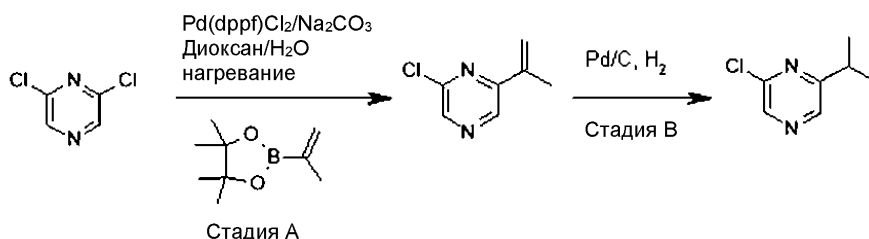
Пример получения 4. 2-Хлор-6-изопропоксипирозин



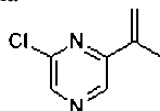
В пропан-2-ол (0,807 г, 13,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли гидрид натрия в масле (1,07 г, 26,8 ммоль, 60 мас.%) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 мин при указанной температуре. Затем добавляли 2,6-дихлорпирозин (2,00 г, 13,4 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 18 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением титльного соединения (2,20 г, 85,4%) в виде коричневого маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 5,25-5,04 (m, 1H), 1,21 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Пример получения 5. 2-Хлор-6-изопропилпирозин



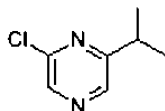
## 1) Синтез 2-хлор-6-изопропенилпириазина



В 2,6-дихлорпириазин (10,6 г, 70,7 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (20 мл) добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,00 г, 35,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (1,32 г, 1,77 ммоль) и карбонат натрия (9,37 г, 88,4 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Перемешивали смесь при  $100^\circ C$  в течение 6 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесями 0-50% EtOAc в ПЭ, с получением титульного соединения (3,0 г, выход 54,9%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 2,21 (s, 3H).

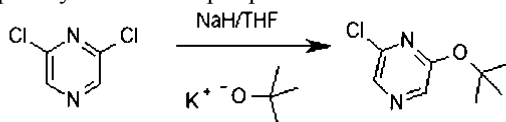
## 2) Синтез 2-хлор-6-изопропилпириазина



В 2-хлор-6-изопропенилпириазин (5,00 г, 19,4 ммоль, 60 мас.%) в этилацетате (40 мл) добавляли палладий на подложке активированного угля (500 мг, 10 мас.%) в атмосфере  $N_2$ . Перемешивали при  $20^\circ C$  в атмосфере молекулярного водорода (15 psi (100 кПа)) в течение 12 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Выпаривали смесь с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (3:1), с получением титульного соединения (1,56 г, выход 45%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 156,8  $[M+H]^+$ .

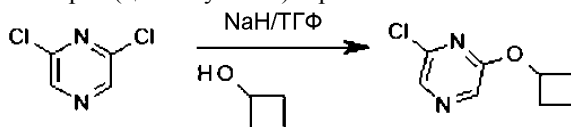
$^1H$  ЯМР: (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 3,14-3,05 (m, 1H), 1,34 (d,  $J=7,2$  Гц, 6H).

## Пример получения 6. 2-трет-Бутоксид-6-хлорпириазин



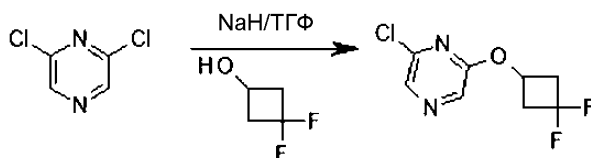
В трет-бутоксид калия (1,0 г, 8,8 ммоль) добавляли 2,6-дихлорпириазин (2,0 г, 13 ммоль) в ТГФ (20 мл) при  $0^\circ C$ , перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ C$  в течение 20 мин, затем перемешивали реакционную смесь при  $20^\circ C$  в течение 18 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор  $NH_4Cl$  (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл  $\times$  2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (3:1) с получением титульного соединения (2,18 г, 86%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 131,2  $[M-CH_2=C(CH_3)_2+H]^+$ .

## Пример получения 7. 2-Хлор-6-(циклобутокси)пириазин



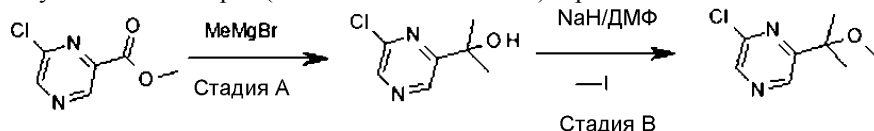
В гидрид натрия (0,5 г, 19,8 ммоль, 60 мас.%) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли циклобутанол (2,00 г, 17,0 ммоль) при  $0^\circ C$  и перемешивали реакционную смесь при  $20^\circ C$  в течение 30 мин. Затем добавляли 2,6-дихлорпириазин (2,0 г, 13,0 ммоль) и перемешивали смесь при  $20^\circ C$  в течение 12 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный  $NH_4Cl$  (30 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (30 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические фазы водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (2,1 г, 87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 185,2  $[M+H]^+$ .

## Пример получения 8. 2-Хлор-6-(3,3-дифторциклобутокси)пириазин

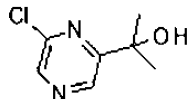


В гидрид натрия (0,5 г, 19,8 ммоль, 60 мас.%) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 3,3-дифторциклобутанол (2,00 г, 17,0 ммоль) при 0°C, затем перемешивали смесь при 20°C в течение 30 мин, добавляли 2,6-дихлорпирозин (2,0 г, 13,0 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 12 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титального соединения (2,4 г, 85%). ЖХМС (m/z): 221,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример получения 9. 2-Хлор-6-(1-метокси-1-метилэтил)пирозин

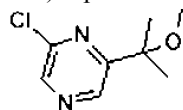


1) Синтез 2-(6-хлорпирозин-2-ил)пропан-2-ола



В раствор метил-6-хлорпирозин-2-карбоксилата (5,00 г, 28,7 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли бромид метилмагния (3 моль/л) в диэтиловом эфире (28,7 мл, 86,1 ммоль, 3 моль/л) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 2 ч. Гасили реакцию 1,0М раствором HCl (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением желтого маслянистого вещества. Очищали желтое маслянистое вещество путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (3:1), с получением титального соединения (600 мг, 11,5%) в виде коричневого маслянистого вещества.

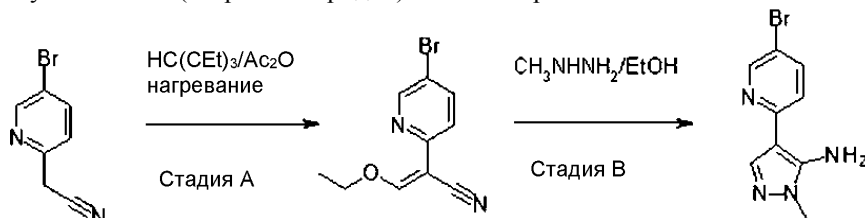
2) Синтез 2-хлор-6-(1-метокси-1-метилэтил)пирозина



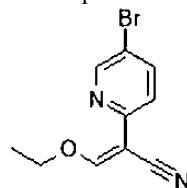
В раствор 2-(6-хлорпирозин-2-ил)пропан-2-ола (180 мг, 0,991 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли гидрид натрия (0,0792 г, 1,98 ммоль, 60 мас.%) при 0°C и перемешивали смесь в течение 30 мин, затем в раствор добавляли йодметан (0,213 г, 1,49 ммоль) и перемешивали смесь при 20°C в течение 2 ч. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титального соединения (150 мг, 77,1%) в виде коричневого маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,75 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

Пример получения 10. 4-(5-Бром-2-пиридил)-2-метилпирозол-3-амин



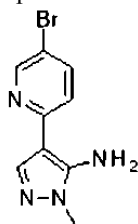
1) Синтез (E)-2-(5-бром-2-пиридил)-3-этоксипроп-2-еннитрила



В ангидрид уксусной кислоты (7,93 г, 75,4 ммоль) добавляли 2-(5-бром-2-пиридил)ацетонитрил (5,00 г, 25,1 ммоль) в триэтилоформиате (30 мл) и перемешивали смесь при 125°C в течение 36 ч. Концентрировали реакционную смесь с получением титального соединения (5,6 г, 88%) в виде коричневого неочищенного вещества, не проводя дополнительную очистку перед следующей стадией. ЖХМС

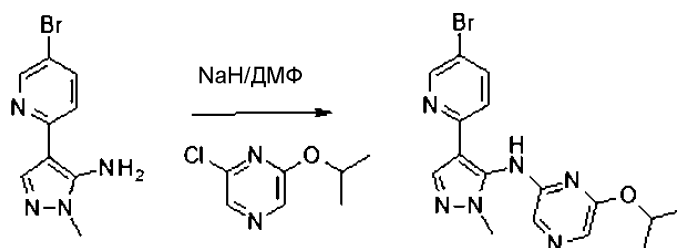
(m/z): 253,1 [M+H]<sup>+</sup>.

2) Синтез 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амина



В метилгидразин (10 мл) добавляли (E)-2-(5-бром-2-пиридил)-3-этоксипроп-2-еннитрил (5,5 г, 21,8 ммоль) в этаноле (10 мл). Нагревали реакционную смесь до 100°C и перемешивали в течение 3 ч. Затем концентрировали реакционную смесь и очищали путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир: EtOAc (3:1), с получением титульного соединения (3,15 г, 57,1%). ЖХМС (m/z): 254,8/256,8 [M+H, Br<sup>79</sup>/Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>.

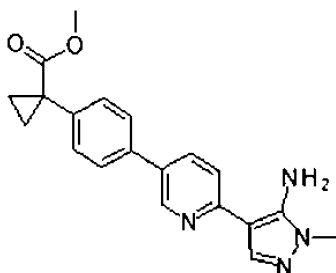
Пример получения 11. N-[4-(5-Бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропоксипиразин-2-амин



В раствор 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амина (1,30 г, 4,88 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли гидрид натрия (0,585 г, 14,6 ммоль, 60 мас.%). Нагревали реакционную смесь до 50°C, а затем добавляли 2-хлор-6-изопропоксипиразин (0,975 г, 5,37 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч. Выливали реакционную смесь в раствор хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (0-80% ЭА в ПЭ) с получением титульного соединения (1,20 г, 60,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 389,0/390,8 [M+H, Br<sup>79</sup>/Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>.

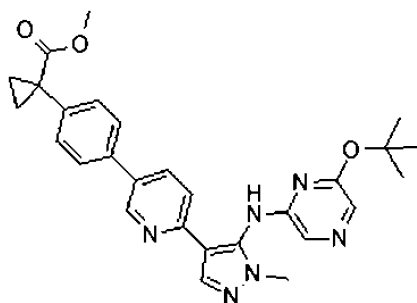
Пример 1А. Метил-1-[4-[6-[5-[(6-трет-бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

1) Синтез метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



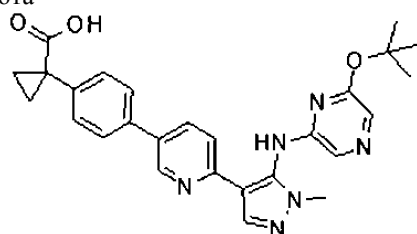
В [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,266 г, 0,356 ммоль) добавляли 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (0,9 г, 3,56 ммоль), карбонат натрия (0,754 г, 7,11 ммоль), 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилат (1,19 г, 3,73 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл) и воде (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 4 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества, которое очищали путем флэш-хроматографии, элюируя смесь EtOAc: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1: 1), с получением титульного соединения (1,1 г, 89,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 348,9 [M+H]<sup>+</sup>.

2) Синтез метил-1-[4-[6-[5-[(6-трет-бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (430 мг, 1,23 ммоль), 2-трет-бутокси-6-хлорпиразина (254 мг, 1,23 ммоль) и карбоната цезия (1,21 г, 3,7 ммоль) в не содержащем  $O_2$  1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (116 мг, 0,123 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (110 мг, 0,185 ммоль) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь ПЭ/EtOAc (1: 1), с получением титульного соединения (160 мг, 25%). ЖХМС (m/z): 499,3 [M+H]<sup>+</sup>.

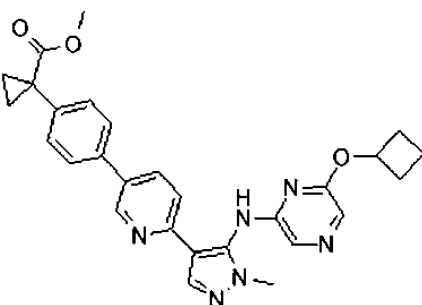
Пример 1В. 1-[4-[6-[5-[(6-трет-Бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота



В метил-1-[4-[6-[5-[(6-трет-бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (160 мг, 0,32 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (200 мг, 8,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH 4~6. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка SunFire C18, 5 мкм, 30×100 мм; условия: вода (0,1% МК)-ACN; градиент начало В 29; завершение В 44 (мин); продолжительность (мин) 10; время выдерживания 100%В (мин) 9,0 расход (мл/мин) 30] с получением титульного соединения (100 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 485,3 [M+H]<sup>+</sup>.

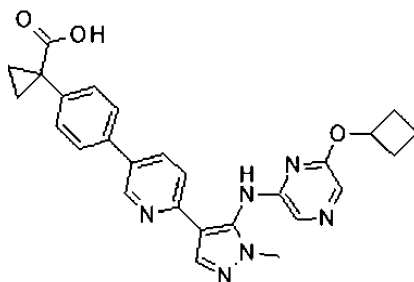
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,15 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60-7,57 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,43-7,40 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 1,23 - 1,23 (s, 9H), 1,15 (m, 2H).

Пример 2А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В не содержащей  $O_2$  среде в раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (430 мг, 1,23 ммоль) (получен согласно примеру 1А), 2-хлор-6-(циклобутоксипиразина) (250 мг, 1,36 ммоль) и карбоната цезия (1,21 г, 3,7 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (116 мг, 0,123 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (110 мг, 0,185 ммоль), перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем (200-300 меш) и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир: EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (260 мг, 41%). ЖХМС (m/z): 497,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2В. 1-[4-[6-[5-[[6-(Циклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

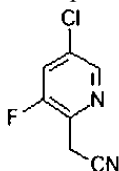


В раствор метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (260 мг, 0,51 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (200 мг, 8,1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH 4-6. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), концентрировали, а затем очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка SunFire C18, 5 мкм, 30×100 мм; условия: вода (0,1% МК)-ACN; градиент начало В 29; завершение В 44 (мин); продолжительность (мин) 10; время выдерживания 100%В (мин) 8,5 расход (мл/мин) 30] с получением титульного соединения (50 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 483,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,57 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 4,63 (m, 1H) 3,68 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,46 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

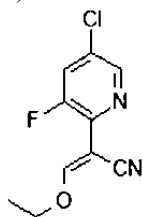
Пример 3А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

1) Синтез 2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)ацетонитрила



В раствор ацетонитрила (17,2 г, 419 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) добавляли n-бутиллитий в гексанах (110 г, 381 ммоль, 2,5 моль/л) при -78°C в атмосфере азота. Перемешивали смесь при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляли раствор 5-хлор-2,3-дифторпиридина (60,0 г, 381 ммоль) в ТГФ (100 мл) и перемешивали смесь при -78°C в течение 2 ч. Нагревали реакционную смесь до 20°C и перемешивали в течение 1 ч. Гасили реакцию нас. NH<sub>4</sub>Cl (300 мл). Экстрагировали реакционную смесь EtOAc (200 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (100 мл), солевым раствором (100 мл), концентрировали с получением желтого остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (10:1), с получением титульного соединения 2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)ацетонитрила (20,0 г, 30,8%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 170,8 [M+H]<sup>+</sup>.

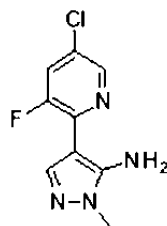
2) Синтез (Z)-2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-этоксипроп-2-еннитрила



В триэтилортоформиат (100 мл) добавляли 2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)ацетонитрил (20,0 г, 117 ммоль) в ангидриде уксусной кислоты (47,9 г, 469 ммоль) и перемешивали смесь при 125°C в течение 36 ч. Концентрировали реакционную смесь с получением титульного соединения (Z)-2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-этоксипроп-2-еннитрила (45,7 г, 117 ммоль, 58 мас.%, 99,5%) в виде коричневого маслянистого вещества. Его использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС (m/z): 226,9 [M+H]<sup>+</sup>.

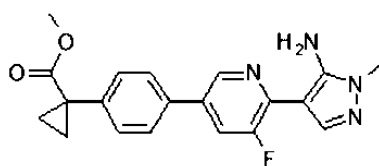
3) Синтез 4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин





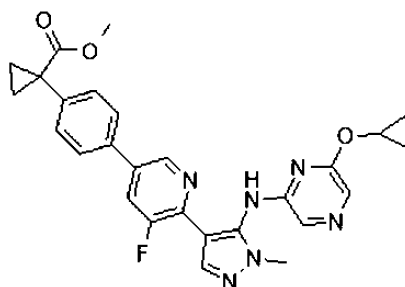
В раствор 2-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-3-этоксипроп-2-еннитрила (45,7 г, 117 ммоль, 58 мас.%) в этаноле (100 мл) добавляли метилгидразин (40,4 г, 351 ммоль, 40 мас.%) и перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (5,50 г, 19,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС ( $m/z$ ): 226,9  $[M+H]^+$ .

4) Синтез метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



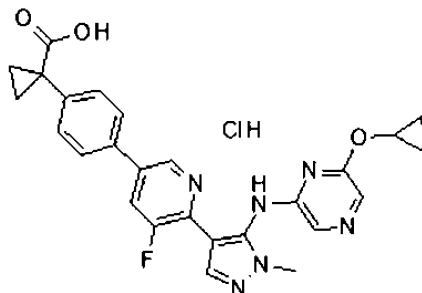
В карбонат натрия (1,33 г, 12,6 ммоль), метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилат (1,55 г, 4,61 ммоль, 90 мас.%) и 4-(5-хлор-3-фтор-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (1,00 г, 4,19 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (0,576 г, 0,629 ммоль) и трициклогексилфосфин (0,184 г, 0,629 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (2:3), с получением титульного соединения (1,20 г, 74,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС ( $m/z$ ): 367,1  $[M+H]^+$ .

5) Синтез метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (300 мг, 0,778 ммоль), 2-хлор-6-(циклопропокси)пиразина (0,168 г, 0,933 ммоль) и карбоната цезия (0,760 г, 2,33 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3$  (0,107 г, 0,117 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0675 г, 0,117 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (1:2), с получением титульного соединения (320 мг, 87 мас.%, 71,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ( $m/z$ ): 501,2  $[M+H]^+$ .

Пример 3В. 1-[4-[6-[5-[[6-(Циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

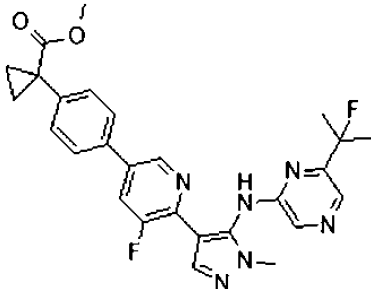


В раствор метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (300 мг, 0,521 ммоль, 87 мас.%) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0461 г, 1,04 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение

1 ч. Затем подкисляли реакционную смесь 1н. HCl до pH 6 и удаляли растворитель. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-ActusTriart C18 150 × 30 мм × 5 мкм, условия: 55-85%B (A: вода/ 0,05% HCl, B: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титульного соединения (153,0 мг, 55,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 487,1 [M+H]<sup>+</sup>.

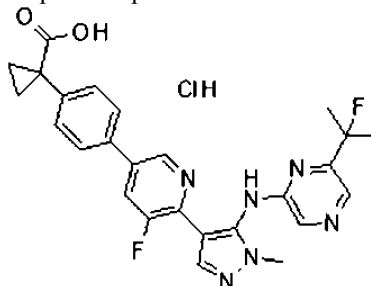
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8,65 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,95 (шир.d, J=12,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,63 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 0,70 - 0,58 (m, 4H).

Пример 4А. Метил-1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-5-фтор-3-пиридил] фенил]циклопропанкарбоксилат (350 мг, 0,907 ммоль) (получен согласно примеру 3А), 2-хлор-6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин (220 мг, 1,13 ммоль, 90 мас.%) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (81,0 мг, 0,136 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,18 г, 3,63 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (85,7 мг, 0,0907 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали остаток путем колоночной хроматографии, элюируя смесями 0-80% EtOAc в ПЭ, с получением титульного продукта (350 мг, 60 мас.%, 45,9%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 505,1 [M+H]<sup>+</sup>.

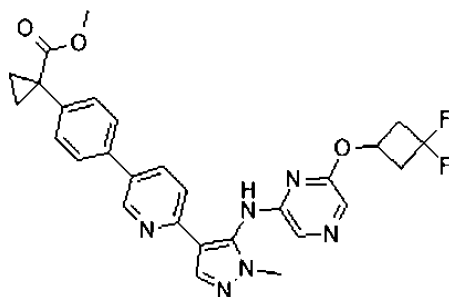
Пример 4В. Гидрохлорид 1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



В метил-1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (350 мг, 0,416 ммоль, 60 мас.%) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (53,5 мг, 1,25 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 14 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка YMC-Actus Triart C18 100 × 30 мм × 5 мкм; условия: вода (0,05% HCl)-ACN, градиент начало B 50 завершение B 80 продолжительность (мин) 9,5 время выдерживания 100%B (мин) 2,5 расход (мл/мин) 25] с получением титульного продукта (116 мг, 51,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 491,1 [M+H]<sup>+</sup>.

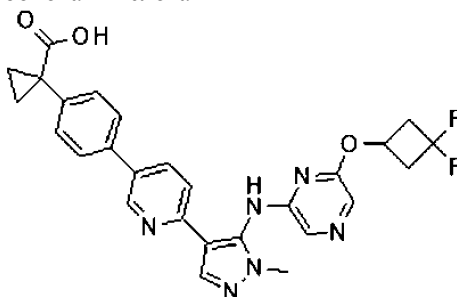
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ = 8,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (dd, J=11,6, 2,0 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,68-1,61 (m, 2H), 1,44 (d, J=22,0 Гц, 6H), 1,29-1,22 (m, 2H).

Пример 5А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(3,3-дифторциклобутокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (530 мг, 1,52 ммоль) (получен согласно примеру 1А) и 2-хлор-6-(циклобутокси)пиразина (250 мг, 1,36 ммоль) в не содержащем  $O_2$  1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (116 мг, 0,123 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (110 мг, 0,185 ммоль) и карбонат цезия (1,21 г, 3,7 ммоль) при 25°C. Перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем (200-300 меш) и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (260 мг, 41%). ЖХМС (m/z): 497,3 [M+H]<sup>+</sup>.

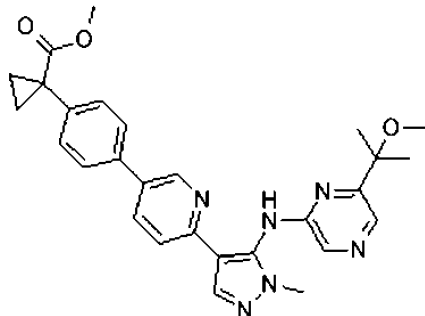
Пример 5В. 1-[4-[6-[5-[[6-(3,3-Дифторциклобутокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота



В раствор метил-1-[4-[6-[5-[[6-(3,3-дифторциклобутокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (260 мг, 0,51 ммоль) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (200 мг, 8,1 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH 4-6 и экстрагировали ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка SunFire C18, 5 мкм, 30×100 мм; условия: вода (0,1% МК)-ACN; градиент начало В 29; завершение В 44 (мин); продолжительность (мин) 10; время выдерживания 100%В (мин) 8,5 расход (мл/мин) 30] с получением титульного соединения (50 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 483,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,41 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,63-7,58 (m, 4H), 7,43 (mδ, 2H), 4,61 (m, 1H) 3,69 (s, 3H), 2,79 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,14 (m, 2H).

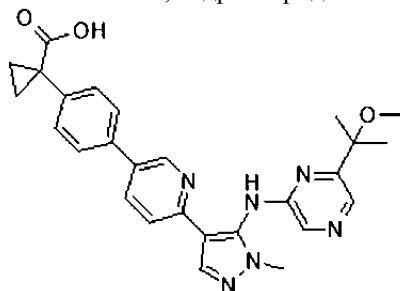
Пример 6А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(1-метокси-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (0,142 г, 0,387 ммоль), 2-хлор-6-(1-метокси-1-метилэтил)пиразина (80,0 мг, 0,407 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0384 г, 0,0407 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0364 г, 0,0611 ммоль) и карбонат цезия (0,398 г, 1,22 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 4 ч. Гасили реакцию водой (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного

остатка. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (1:5), с получением титульного соединения (90 мг, 44,3%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 521,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

Пример 6В. 1-[4-[6-[5-[[6-(1-Метокси-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

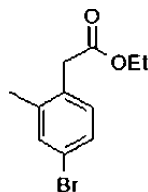


В раствор метил-1-[4-[6-[5-[[6-(1-метокси-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (90 мг, 0,181 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) и воде (4 мл) добавляли гидроксид лития (11,4 мг, 0,271 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 ч. Экстрагировали смесь EtOAc (10 мл × 3) и доводили pH водного слоя до 5-7 при помощи HCl (1M). Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка Boston Green ODS 150×30, 5 мкм, условия вода (0,05% HCl)-ACN градиент начало В 35 завершение В 65 продолжительность (мин) 3 время выдерживания 100%В (мин) 1,66 расход (мл/мин) 25] с получением титульного соединения (44,1 мг, 45,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ = 9,99 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,27 (d, J=4,4 Гц, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,22-1,09 (m, 2H), 1,09 (s, 6H).

Пример 7А. Этил-1-[4-[6-[5-[[6-изопропоксипиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоксилат.

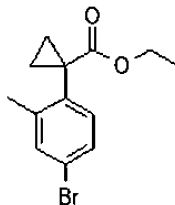
1) Синтез этил-2-(4-бром-2-метилфенил)ацетата



В смесь 2-(4-бром-2-метилфенил)уксусной кислоты (2,00 г, 8,73 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли серную кислоту (3,68 г, 2 мл), затем перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 2 ч. Охлаждали реакционную смесь до 20°C и выливали в воду (100 мл). Нейтрализовали полученную смесь нас. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до pH 8. Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали с получением титульного соединения (2,30 г, 97,3%) в виде желтого маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,34 (s, 1H), 7,29 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

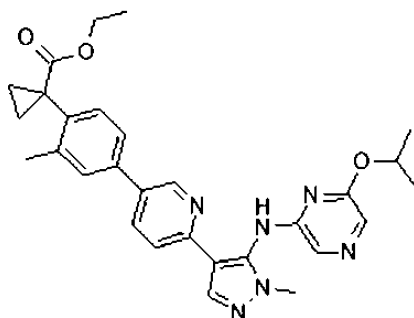
2) Синтез этил-1-(4-бром-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-2-(4-бром-2-метилфенил)ацетата (1,00 г, 3,69 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия (60 мас.%) в масле (0,296 г, 7,39 ммоль, 60 мас.%). Перемешивали смесь при 20°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 1,2-дибромэтан (0,764 г, 4,06 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Гасили реакцию нас. NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (10 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, затем очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (10:1), с получением титульного соединения (100 мг, 9,08%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

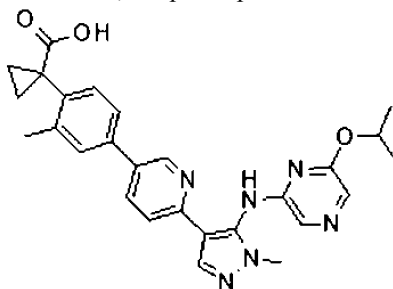
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,32 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,27 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Гц, 1H), 7,10 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 4,10 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,70-1,65 (m, 2H), 1,16 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H), 1,14-1,09 (m, 2H).

3) Синтез этил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-1-(4-бром-2-метилфенил)циклопропанкарбоксилата (90,0 мг, 0,302 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,0861 г, 0,332 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,0225 г, 0,0302 ммоль) и ацетат калия (0,0916 г, 0,906 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере азота. В полученный выше раствор добавляли N-[4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропоксипиразин-2-амин (0,136 г, 0,332 ммоль), карбонат натрия (0,0960 г, 0,906 ммоль) и воду (0,1 мл) и перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (1:1), с получением титруемого соединения (90 мг, 58,0%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 513,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7В. 1-[4-[6-[5-[(6-Изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

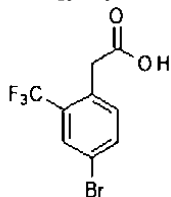


В смесь этил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоксилата (90 мг, 0,162 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0137 г, 0,323 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Подкисляли реакционную смесь 1н. HCl до pH 6 и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-ActusTriart C18 150  $\times$  30 мм  $\times$  5 мкм, условия: 30-60%B (A: вода/0,05% HCl, B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титруемого соединения (17,9 мг, 20,5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 485,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  = 8,90 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,71 (dd,  $J=2,0, 8,8$  Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,81 (шир.s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,54 (dd,  $J=2,0, 8,0$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,78-4,67 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,25-1,17 (m, 2H), 1,12 (d,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Пример 8А. Этил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилат.

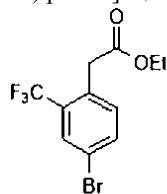
1) Синтез 2-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты



В раствор 2-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]ацетонитрила (600 мг, 2,25 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли хлороводородную кислоту (2 мл, 12M), перемешивали смесь при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением титруемого соединения (600 мг, 89,5%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,82 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,67 (dd,  $J=1,6, 8,4$  Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,83 (s, 2H).

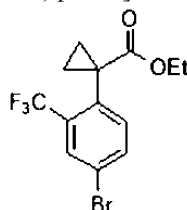
## 2) Синтез этил-2-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]ацетата



В раствор 2-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]уксусной кислоты (600 мг, 2,0 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли серную кислоту (3,68 г, 2 мл), перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Промывали объединенные органические слои нас. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл), соевым раствором (20 мл × 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (600 мг, 91,0%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,80 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,28 (d, J=9,2 Гц, 1H), 4,17 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,25 (t, J=7,2 Гц, 3H).

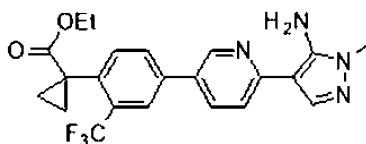
## 3) Синтез этил-1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-2-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]ацетата (550 мг, 1,68 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафиновом масле (0,148 г, 3,69 ммоль, 60 мас.%), затем нагревали смесь до 50°C в течение 1 ч. Добавляли 1,2-дибромэтан (0,335 г, 1,76 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 2 ч. Гасили реакцию насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир/ EtOAc (20:1), с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Boston Green ODS 150 × 30, 5 мкм, условия: 35-65%B (A: вода (0,05% HCl), B: ACN), расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (0,150 г, 25,2%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 336,9/338,8 [M+H, Br<sup>79</sup>/Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>.

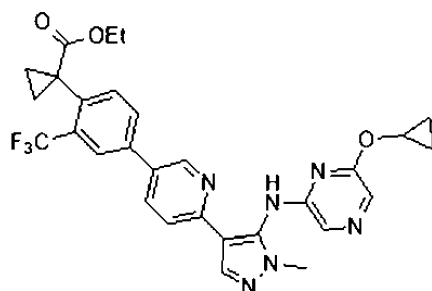
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 2H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,33 - 1,19 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,2 Гц, 3H).

## 4) Синтез этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата



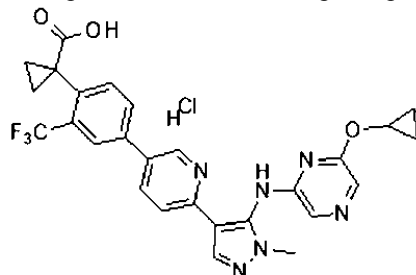
В раствор этил-1-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (150 мг, 0,423 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,120 г, 0,465 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,0316 г, 0,0423 ммоль) и ацетат калия (0,128 г, 1,27 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем в полученный выше раствор добавляли 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (0,124 г, 0,465 ммоль), карбонат натрия (0,134 г, 1,27 ммоль) и воду (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесь ПЭ:EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (140 мг, 77,6%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 431,1 [M+H]<sup>+</sup>.

## 5) Синтез этил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (140 мг, 0,328 ммоль), 2-хлор-6-(циклопропокси)пиразина (0,0706 г, 0,393 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0300 г, 0,0328 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0190 г, 0,0328 ммоль) и карбонат цезия (0,320 г, 0,984 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (4:1), с получением титульного соединения (133 мг, 72,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 565,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 8В. 1-[4-[6-[5-[[6-(Циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

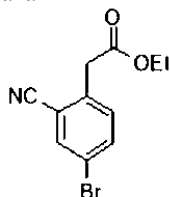


В смесь этил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (133 мг, 0,223 ммоль) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0187 г, 0,446 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь 1н. HCl до pH 6, затем очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150×30 мм×5 мкм, условия: 40-70%В (А: вода/0,05% HCl, В: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титульного соединения (34,4 мг, 25,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 537,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ = 9,01 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,76 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 1,97-1,54 (m, 2H), 1,54-1,08 (m, 2H), 0,65-0,55 (m, 4H).

Пример 9А. Этил-1-[2-циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

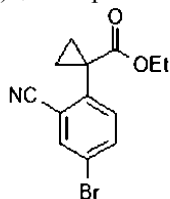
1) Синтез 2-(4-бром-2-цианофенил)ацетата



В смесь цинка (2,55 г, 39,0 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли хлортриметилсилан (0,233 г, 2,10 ммоль) при 15°C. Перемешивали смесь в течение 15 мин, а затем по каплям добавляли раствор этилбромацетата (5,11 г, 30,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Нагревали реакционную смесь до 40°C в течение 30 мин. Охлаждали смесь до 20°C и использовали надосадочную жидкость непосредственно на следующей стадии в качестве титульного соединения бром-(2-этокси-2-оксоэтил)цинк (30 ммоль, 1 моль/л, 100%). В смесь 5-бром-2-йодбензонитрила (4,00 г, 12,9 ммоль), бис(дибензилиденацетон)палладия (0,187 г, 0,322 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,188 г, 0,322 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли бром(2-этокси-2-оксоэтил)цинк (15,4 мл, 15,4 ммоль, 1 моль/л) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 65°C в течение 12 ч. Гасили реакцию насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (10:1), с получением титульного соединения (0,520 г, 14,3%) в виде светло-серого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,21 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,29 (t, J=7,2 Гц, 3H).

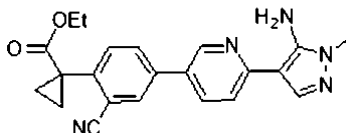
2) Синтез этил-1-(4-бром-2-цианофенил)циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-2-(4-бром-2-цианофенил)ацетата (0,520 г, 1,84 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия в парафиновом масле (0,162 г, 4,05 ммоль, 60 мас.%) и нагревали смесь до 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли 1,2-дибромэтан (0,367 г, 1,93 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч. Гасили реакцию насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир/ EtOAc (20:1), с получением титульного соединения (0,370 г, 64,9%) в виде серого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,79 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Гц, 1H), 4,14 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,29 - 1,24 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,2 Гц, 3H).

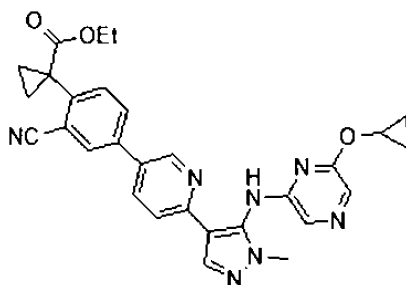
3) Синтез этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-цианофенил]циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-1-(4-бром-2-цианофенил)циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,646 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,184 г, 0,711 ммоль) и ацетата калия (0,196 г, 1,94 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0482 г, 0,0646 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем в полученный выше раствор добавляли 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (0,189 г, 0,711 ммоль), карбонат натрия (0,205 г, 1,94 ммоль) и воду (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесь ПЭ:EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (230 мг, 87,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,68 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,80 (dd, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 7,76 - 7,71 (m, 2H), 7,49 (dd, J=1,6, 8,4 Гц, 2H), 5,62 (шир.s, 2H), 4,17 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,36 - 1,30 (m, 2H), 1,22 (t, J=7,2 Гц, 3H).

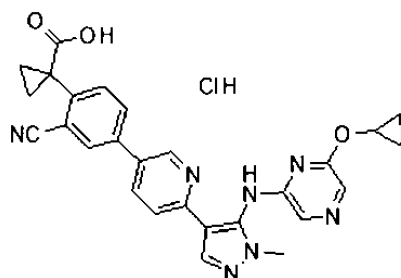
4) Синтез этил-1-[2-циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-цианофенил]циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,490 ммоль), 2-хлор-6-(циклопропокси)пиразина (0,106 г, 0,589 ммоль) и карбоната цезия (0,479 г, 1,47 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,0695 г, 0,0736 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0434 г, 0,0736 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесь ПЭ:EtOAc (1:4), с получением титульного соединения (200 мг, 63 мас.%, 49,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 522,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 9В. 1-[2-Циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

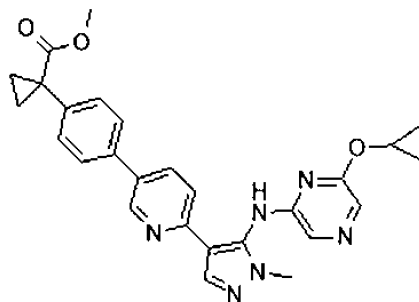




В смесь этил-1-[2-циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,242 ммоль, 63 мас.%) в метаноле (2 мл) и воде (2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0203 г, 0,483 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь 1н. HCl до pH 6 и концентрировали. Затем очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 мм × 5 мкм, условия: 35-65%В (А: вода/0,05% HCl, В: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титального соединения (49,6 мг, 92,44 мас.%, 35,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 494,1 [M+H]<sup>+</sup>.

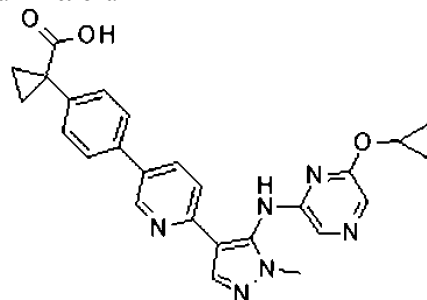
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,02 (s, 1H), 8,77 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,18 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 3,99 - 3,80 (m, 4H), 1,86 - 1,75 (m, 2H), 1,45 - 1,34 (m, 2H), 0,71 - 0,54 (m, 4H).

Пример 10А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В трис(дибензилиденацетон)дипалладий (300 мг, 0,33 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (280 мг, 0,483 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (530 мг, 1,377 ммоль) (получен согласно примеру 1А), 2-хлор-6-(циклопропокси)пиразин (300 мг, 1,758 ммоль) и карбонат цезия (1,0 г, 3,1 ммоль) в не содержащем O<sub>2</sub> 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем (200-300 меш) и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1: 1), с получением титального соединения (300 мг, 45,2%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 483,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 10В. 1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

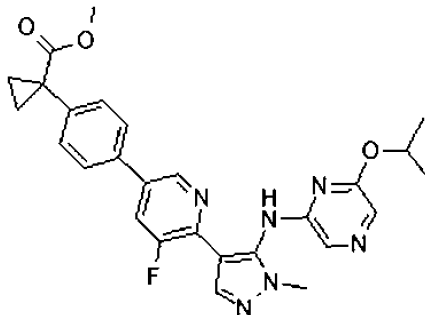


В моногидрат гидроксида лития (200 мг, 8,1 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (300 мг, 0,621 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH 4-6. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (10 мл), концентрировали, очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка SunFire C18, 5 мкм, 30×100 мм, условия: вода (0,1% МК)-ACN, градиент начало В 29 завершение В 44, продолжительность (мин) 10, время выдерживания 100%В (мин) 7,5, расход (мл/мин) 30] с получением титального соединения (50 мг, 42,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 469,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (s, 1H), 8,80 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,10-7,98 (M, 2H), 7,81 (s, 1H),

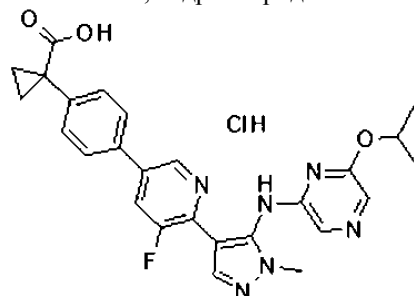
7,68 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 3,94 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,13 (m, 2H), 0,60 (d, J=6,0 Гц, 4H).

Пример 11А. Метил-1-[4-[5-фтор-6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В раствор метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,519 ммоль) (получен согласно примеру 3А), 2-хлор-6-изопропоксипиразина (0,113 г, 0,622 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0712 г, 0,0778 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0450 г, 0,0778 ммоль) и карбонат цезия (0,507 г, 31,56 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (1:2), с получением титльного соединения (130 мг, 49,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 503,2 [M+H]<sup>+</sup>.

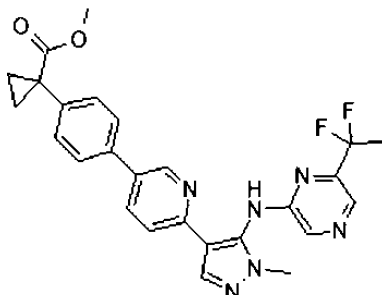
Пример 11В. 1-[4-[5-Фтор-6-[5-[(6-Изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



В смесь метил-1-[4-[5-фтор-6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,259 ммоль, 65 мас.%) в метаноле (1 мл) и воде (1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0217 г, 0,517 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь 1н. HCl до pH 6. Концентрировали полученную смесь и очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-ActusTriart C18 150 × 30 мм × 5 мкм, условия: 48-78%В (А: вода/0,05% HCl, В: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титльного соединения (101,6 мг, 99,69 мас.%, 74,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 489,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,60 (s, 1H), 8,00 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=2,0, 12,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,47 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (шир.s, 1H), 4,86 - 4,83 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,63 - 1,59 (m, 2H), 1,25 - 1,20 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,4 Гц, 6H).

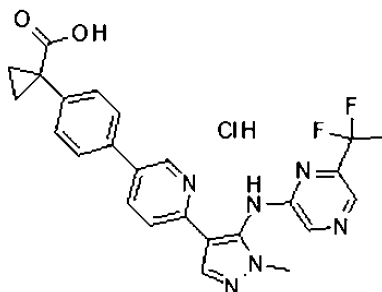
Пример 12А. Метил-1-[4-[6-[5-[(6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (0,400 г, 1,09 ммоль) (получен согласно примеру 1А), 2-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиразин (0,325 г, 1,64 ммоль, 90 мас.%) и карбонат цезия (1,42 г, 4,36 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,103 г, 0,109 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0976 г, 0,164 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. Разбавляли смесь водой (40 мл) и

экстрагировали EtOAc (50 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:ПЭ (1:1), с получением титульного соединения (361 мг, 68,1%). ЖХМС (m/z): 491,1 [M+H]<sup>+</sup>.

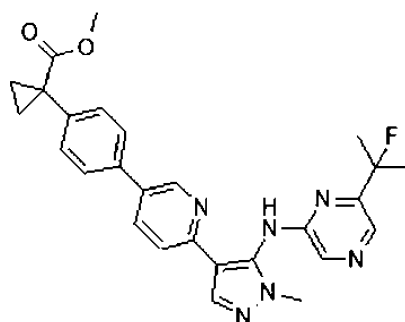
Пример 12В. 1-[4-[6-[5-[[6-(1,1-Дифторэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



В раствор метил-1-[4-[6-[5-[[6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (360 мг, 0,706 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (91,0 мг, 2,12 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 14 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка YMC-Actus Triart C18 100 × 30 мм × 5 мкм; условия: вода (0,05% HCl)-ACN, градиент начало В 30 завершение В 60 продолжительность (мин) 9,5 время выдерживания 100%В (мин) 2,5 расход (мл/мин) 25] с получением титульного соединения (80,0 мг, 21,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 477,0 [M+H]<sup>+</sup>.

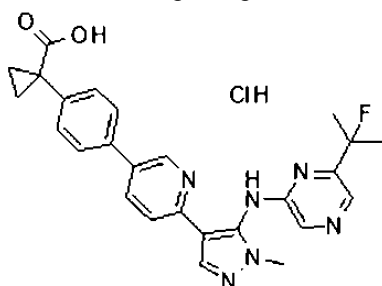
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 10,06 (шир.s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 3H), 7,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,65 (t, J=18,8 Гц, 3H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,23-1,15 (m, 2H).

Пример 13А. Метил-1-[4-[6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В 2-хлор-6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин (2,50 г, 12,0 ммоль, 84 мас.%), метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (4,19 г, 10,8 ммоль, 90 мас.%) (получен согласно примеру 1А) в 1,4-диоксане (60 мл) добавляли Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,10 г, 1,20 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1,04 г, 1,80 ммоль) и карбонат цезия (9,80 г, 30,1 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 5 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ/EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (3,10 г, 50,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 487,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 13В. 1-[4-[6-[5-[[6-(1-Фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



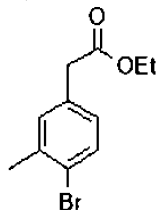
В метил-1-[4-[6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат

дил]фенил]циклопропанкарбоксилат (6,10 г, 11,9 ммоль) в ТГФ (30 мл) и воде (30 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,750 г, 17,9 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Подкисляли водный слой 1н. HCl до pH 6, затем экстрагировали EtOAc (60 мл × 3), концентрировали объединенные органические фазы с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: Phenomenex Luna C18 250 × 50 мм × 10 мкм, условия: 20-45%B (А: вода/0,05% HCl, В: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] и лиофилизировали с получением титруемого соединения (2,7380 г, 37,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 473,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ = 8,88 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,67 (dd, J=2,4, 8,8 Гц, 1H), 8,36 - 8,28 (m, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 - 8,05 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 3H), 1,67 - 1,62 (m, 2H), 1,40 - 1,29 (m, 5H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 1,19 (s, 1H).

Пример 14А. Метил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиримидил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоксилат.

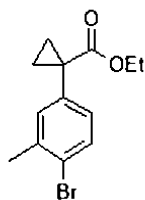
1) Синтез этил-2-(4-бром-3-метилфенил)ацетата



В смесь 2-(4-бром-3-метилфенил)уксусной кислоты (5,00 г, 20,7 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли серную кислоту (9,2 г, 5 мл) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 3 ч. Охлаждали смесь до 20°C и выливали в насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титруемого соединения (5,30 г, 94,4%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,48 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 (dd, J=2,0, 8,0 Гц, 1H), 4,16 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,2 Гц, 3H).

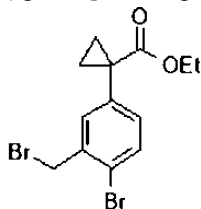
2) Синтез этил-1-(4-бром-3-метилфенил)циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-2-(4-бром-3-метилфенил)ацетата (5,00 г, 18,5 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NaN (1,63 г, 40,6 ммоль, 60 мас.%) при 20°C и перемешивали смесь при 50°C в течение 1 ч. Затем добавляли 1,2-дибромэтан (3,68 г, 19,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 12 ч. Гасили реакцию насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (50:1), с получением титруемого соединения (550 мг, 9,99%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,03 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,63 - 1,56 (m, 2H), 1,22 - 1,11 (m, 5H).

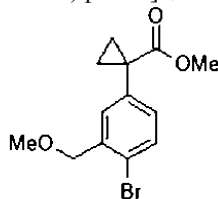
3) Синтез этил-1-[4-бром-3-(бромметил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-1-(4-бром-3-метилфенил)циклопропанкарбоксилата (550 мг, 1,84 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) добавляли NBS (0,369 г, 2,03 ммоль) и 2,2'-азобис(2-метилпропионитрил) (31,0 мг, 0,184 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) и нагревали смесь до 70°C в течение 12 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc (20:1), с получением титруемого соединения (500 мг, 71,1%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,51 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,16 (dd,  $J=2,0, 8,4$  Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10 (q,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,65 - 1,60 (m, 2H), 1,21 - 1,13 (m, 5H).

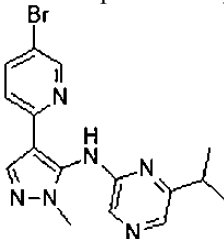
4) Синтез метил-1-[4-бром-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-1-[4-бром-3-(бромметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (300 мг, 0,787 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли метоксид натрия (0,0515 г, 0,944 ммоль) при 20°C и перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 2 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир/EtOAc (20:1), с получением титульного соединения (200 мг, 80,7%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

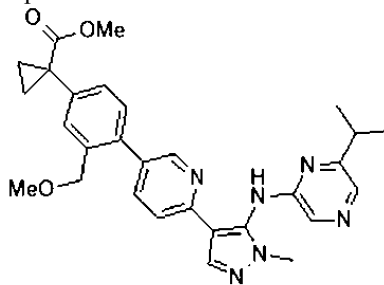
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7,48 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,44 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,14 (dd,  $J=2,0, 8,0$  Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,22 - 1,14 (m, 2H).

5) Синтез N-[4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропилпиразин-2-амина



В суспензию 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амина (1,68 г, 6,31 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли гидрид натрия в масле (1,26 г, 31,5 ммоль, 60 мас.%). Нагревали реакционную смесь до 50°C, а затем добавляли 2-хлор-6-изопропилпиразин (1,12 г, 6,94 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 1 ч. Выливали реакционную смесь в насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (20 мл  $\times$  2), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc в ПЭ) с получением титульного соединения (850 мг, 34,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС ( $m/z$ ): 373,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

6) Синтез метил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоксилата

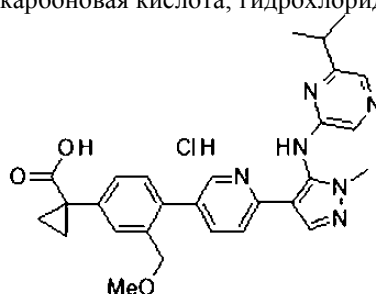


В смесь метил-1-[4-бром-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (150 мг, 0,476 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,128 г, 0,500 ммоль) и ацетата калия (0,142 г, 1,43 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0356 г, 0,0476 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 1 ч. Охлаждали смесь до 20°C, а затем добавляли N-[4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропилпиразин-2-амин (0,196 г, 0,500 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0356 г, 0,0476 ммоль), карбонат натрия (0,153 г, 1,43 ммоль) и воду (0,5 мл) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 12 ч. Разбавляли смесь EtOAc (30 мл) и отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли фильтрат водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесь петролейный эфир/ EtOAc (1:2), с получением титульного соединения (153 мг, 62,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС ( $m/z$ ): 513,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9,38 (s, 1H), 8,54 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (dd,  $J=2,0, 8,0$  Гц, 1H), 7,54 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,51 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,38 (dd,  $J=2,0, 8,0$  Гц, 1H),

7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 1,68 - 1,63 (m, 2H), 1,27 - 1,25 (m, 8H).

Пример 14В. 1-[4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

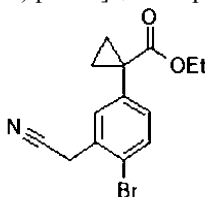


В смесь метил-1-[4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (0,170 г, 0,298 ммоль, 90 мас.%) в ТГФ (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0380 г, 0,895 ммоль) и нагревали смесь до 50°C в течение 12 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1,0М раствора HCl и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали смесь путем препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 мм × 5 мкм, градиент: 32-62% В (А = вода/0,05% HCl, В = ацетонитрил), расход: 25 мл/мин). Лиофилизировали целевые фракции с получением титруемого соединения (59,5 мг, 36,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 499,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 10,09 (шир.s, 1H), 8,64 (шир.s, 1H), 8,36 (шир.s, 1H), 8,31 - 8,19 (m, 2H), 7,97 - 7,80 (m, 2H), 7,50 (шир.s, 1H), 7,42 (шир.d, J=7,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J=8,0 Гц, 1H), 4,27 (шир.s, 2H), 3,78 (шир.s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,77 - 2,63 (m, 1H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 2H), 0,93 (d, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 15А. Этил-1-[3-(цианометил)-4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

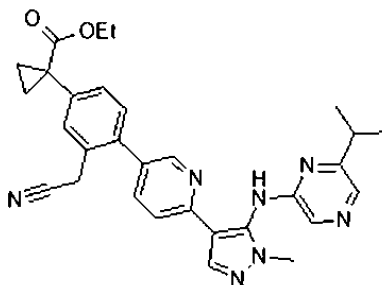
1) Синтез этил-1-[4-бром-3-(цианометил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-1-[4-бром-3-(бромметил)фенил]циклопропанкарбоксилата (0,200 г, 0,525 ммоль) (получен согласно примеру 14А) в ТГФ (5 мл) добавляли триметилсилилцианид (0,0637 г, 0,630 ммоль) и фторид тетрабутиламмония (1,0 моль/л) в ТГФ (0,63 мл, 0,630 ммоль, 1,0 моль/л) и перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 3 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (20:1), с получением титруемого соединения (100 мг, 58,7%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,54 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 2H), 1,69 - 1,61 (m, 2H), 1,24 - 1,14 (m, 5H).

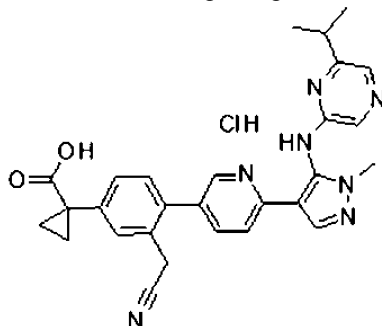
2) Синтез этил-1-[3-(цианометил)-4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В смесь этил-1-[4-бром-3-(цианометил)фенил]циклопропанкарбоксилата (0,100 г, 0,308 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,083 г, 0,324 ммоль) и ацетата калия (0,0917 г, 0,925 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,023 г, 0,031 ммоль), ацетат калия (0,0917 г, 0,925 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 3 ч. Охлаждали смесь до 20°C, а затем добавляли N-[4-

(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропилпиразин-2-амин (0,127 г, 0,324 ммоль) (получен согласно примеру 14А), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,0230 г, 0,0308 ммоль), карбонат натрия (0,0990 г, 0,925 ммоль) и воду (0,3 мл). Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 3 ч. Отфильтровывали твердое вещество и разбавляли фильтрат водой (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир/ EtOAc (1:2), с получением титльного соединения (81,0 мг, 50,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 522,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 15В. 1-[3-(Цианометил)-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид

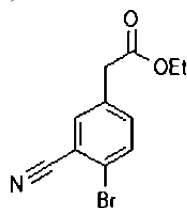


В смесь этил-1-[3-(цианометил)-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (90,0 мг, 0,155 ммоль, 90 мас.%) в ТГФ (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0079 г, 0,186 ммоль) и нагревали смесь до 50°C в течение 12 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1,0М раствора HCl и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали смесь путем препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 100 × 30 мм × 5 мкм, градиент: 35-65% В (А = вода/0,05% HCl, В= ацетонитрил), расход: 25 мл/мин). Лиофилизировали целевые фракции с получением титльного соединения (27,6 мг, 33,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 494,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,91 (шир.с, 1H), 8,62 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,20 - 8,12 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (dd, J=1,6, 8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,81 - 2,70 (m, 1H), 1,57 - 1,45 (m, 2H), 1,24 - 1,14 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 16А. Этил-1-[3-циано-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат; гидрохлорид.

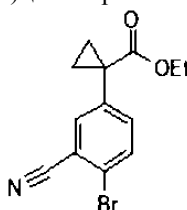
1) Синтез этил-2-(4-бром-3-цианофенил)ацетата



В смесь 2-бром-5-йодбензонитрила (2,60 г, 8,44 ммоль), бис(дипенилиденацетон)палладия (0,121 г, 0,211 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (0,122 г, 0,211 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли бром(2-этокси-2-оксоэтил)цинк (2,97 г, 12,7 ммоль) (получен согласно примеру 9А), затем перемешивали реакционную смесь при 65°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Гасили реакцию водой (10 мл). Экстрагировали полученную смесь EtOAc (10 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы водой (10 мл), концентрировали с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (20:1), с получением титльного соединения (1,00 г, выход 42,0%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,65 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,18 (q, J=7,2 Гц, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,28 (t, J=7,2 Гц, 3H).

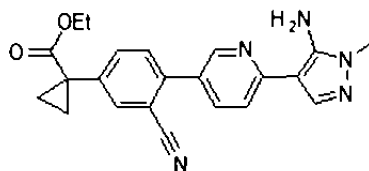
2) Синтез этил-1-(4-бром-3-цианофенил)циклопропанкарбоксилата



В раствор этил-2-(4-бром-3-цианофенил)ацетата (500 мг, 1,77 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия в масле (0,142 г, 3,54 ммоль, 60 мас.%), перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч, затем в полученный выше раствор добавляли 1,2-дибромэтан (0,333 г, 1,77 ммоль) и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Гасили реакцию MeOH (5 мл), разбавляли EtOAc (20 мл). Промывали полученную смесь водой (10 мл × 2), концентрировали с получением светло-желтого остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью ПЭ:EtOAc (20:1), с получением титупного соединения (260 мг, 47,4%) в виде желтого твердого вещества.

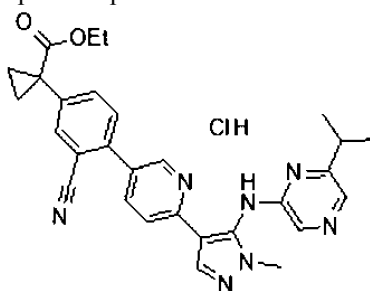
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,44 (dd, J=2,0, 8,4 Гц, 1H), 4,11 (q, J=7,2 Гц, 2H), 1,70 - 1,65 (m, 2H), 1,21 - 1,15 (m, 5H).

3) Синтез этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-цианофенил]циклопропанкарбоксилата



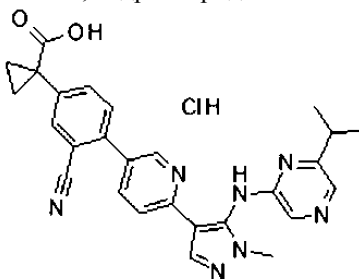
В раствор этил-1-(4-бром-3-цианофенил)циклопропанкарбоксилата (200 мг, 0,646 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,182 г, 0,711 ммоль) и ацетата калия (0,190 г, 1,94 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0482 г, 0,0646 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Охлаждали реакционную смесь до 20°C, затем в полученный выше раствор добавляли 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (0,189 г, 0,711 ммоль), карбонат натрия (0,205 г, 1,94 ммоль) и воду (1 мл) и перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением титупного соединения (130 мг, 46,7%) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 388,1 [M+H]<sup>+</sup>.

4) Синтез гидрохлорида этил-1-[3-циано-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В суспензию этил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-цианофенил]циклопропанкарбоксилата (130 мг, 0,302 ммоль), 2-хлор-6-изопропилпиразина (0,0585 г, 0,362 ммоль) и карбоната цезия (0,295 г, 0,906 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0277 г, 0,0302 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0262 г, 0,0453 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Концентрировали реакционную смесь с получением черного остатка, который очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением неочищенного продукта, который очищали путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-ActusTriart C18 150 × 30 мм × 5 мкм, условия: 45-75%B (A: вода/ 0,05% HCl, B: CH<sub>3</sub>CN), расход: 25 мл/мин] с получением титупного соединения (60,0 мг, 35,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 508,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 16В. 1-[3-Циано-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



В раствор гидрохлорида этил-1-[3-циано-4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилата (60,0 мг, 0,106 ммоль) в метаноле (1 мл) и воде

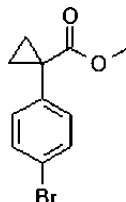


(1 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (4,4 мг, 0,106 ммоль), затем перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 1 ч. Разбавляли реакционную смесь водой (10 мл), подкисляли 1н. HCl до pH 4. Отфильтровывали осадок и сушили в вакууме с получением титульного соединения (29,5 мг, 96,9 мас.%, 52,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 480,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 1H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 2H), 1,10 (d, J=7,2 Гц, 6H).

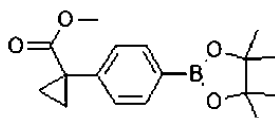
Пример 17. 1-[4-[4-[5-[(6-Изобутилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота.

1) Синтез метил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилата



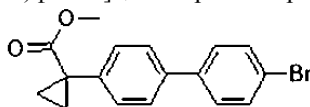
В карбонат калия (11,5 г, 83,0 ммоль) и йодметан (11,7 г, 83,0 ммоль) добавляли 1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоновую кислоту (10,0 г, 41,5 ммоль) в ДМФА (50,0 мл, 646 ммоль). Затем перемешивали реакционную смесь при 20°C в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (50 мл × 3), затем промывали объединенные органические фазы водой (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (10,0 г, 94,5%) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 254,8/256,8 [M+H, Br<sup>79</sup>/Br<sup>81</sup>]<sup>+</sup>.

2) Синтез метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В ацетат калия (18,9 г, 137 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (2,9 г, 3,92 ммоль) добавляли метил-1-(4-бромфенил)циклопропанкарбоксилат (10,0 г, 39,2 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (10,5 г, 41,2 ммоль) в диоксане (50,0 мл). Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и EtOAc (100 мл). Разделяли раствор и экстрагировали водный слой EtOAc (50 мл × 3). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (50 мл × 2), водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением титульного соединения (10,0 г, 84,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 303,1 [M+H]<sup>+</sup>.

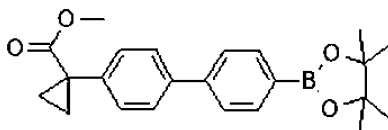
3) Синтез метил-1-[4-(4-бромфенил)фенил]циклопропанкарбоксилата



В карбонат калия (9,1 г, 66,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (2,4 г, 3,31 ммоль) добавляли 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилат (10,0 г, 33,1 ммоль), 1-бром-4-йодбензол (10,5 г, 34,7 ммоль) в диоксане (50,0 мл) и воде (10,0 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества, которое очищали путем колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 10:1) с получением титульного соединения (10,0 г, 91,2%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,56-7,40 (m, 8H), 3,65 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

4) Синтез метил-1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата

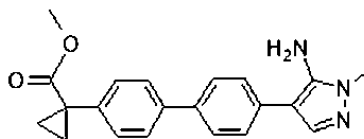


В ацетат калия (14,6 г, 106 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (2,2 г, 3,02 ммоль) добавляли метил-1-[4-(4-бромфенил)фенил]циклопропанкарбоксилат (10,0 г, 30,2 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (8,1 г, 31,7 ммоль) в 1,4-диоксане (50,0 мл). Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч в ат-

мосфере  $N_2$ . Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества. Очищали черное твердое вещество путем колоночной хроматографии (ПЭ:EtOAc = 10:1) с получением титульного соединения (8,00 г, 70,0%) в виде светло-желтого твердого вещества.

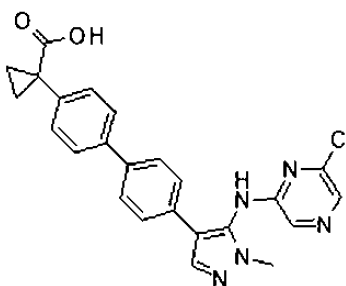
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7,87 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).

5) Синтез метил-1-[4-[4-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата



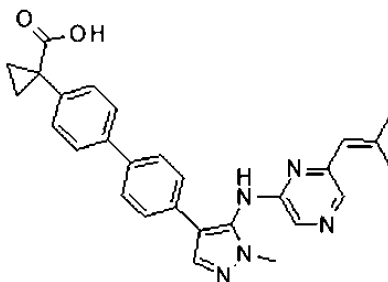
В карбонат натрия (2,3 г, 21,1 ммоль) добавляли 1-[4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат (2,00 г, 5,29 ммоль), 4-бром-2-метилпиразол-3-амин (1,1 г, 6,34 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,60 г, 0,529 ммоль) в этаноле (4,00 мл), толуоле (20,0 мл) и воде (3,00 мл). Перемешивали смесь при 110°C в течение 4 ч в атмосфере  $N_2$ . Концентрировали реакционную смесь с получением желтого остатка. Очищали остаток путем колоночной хроматографии (ДХМ:MeOH = 10:1) с получением титульного соединения (1,12 г, 61,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 347,9 [M+H]<sup>+</sup>.

6) Синтез 1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



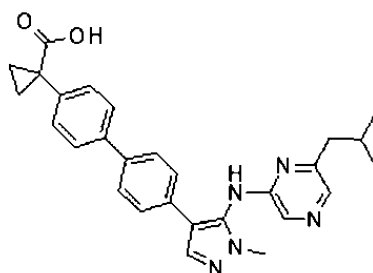
В раствор метил-1-[4-[4-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата (300 мг, 0,820 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли гидрид натрия (60 мас.%) в масле (0,131 г, 3,28 ммоль, 60 мас.%). Нагревали реакционную смесь до 50°C, а затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (0,123 г, 0,820 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 2 ч. Выливали реакционную смесь в раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл × 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм×10 мкм, градиент: 36-66% В (А = вода/0,05% HCl, В = ацетонитрил), расход: 25 мл/мин) с получением титульного продукта (75,0 мг, 20,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z) 446,0 [M+H]<sup>+</sup>.

7) Синтез 1-[4-[4-[1-метил-5-[[6-(2-метилпроп-1-енил)пиразин-2-ил]амино]-пиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



В раствор 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-енил)-1,3,2-диоксаборолана (0,0329 г, 0,179 ммоль), карбоната натрия (0,0361 г, 0,341 ммоль) и 1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (75,0 мг, 0,170 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,0127 г, 0,0170 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Разбавляли смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали с получением титульного продукта (63,0 мг, 79,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (m/z) 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

8) Синтез 1-[4-[4-[5-[(6-изобутилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты

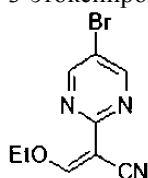


В раствор 1-[4-[4-[1-метил-5-[[6-(2-метилпроп-1-енил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (70,0 мг, 0,135 ммоль, 90 мас.%) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на подложке активированного угля (10,0 мг, 10 мас.%). Затем перемешивали реакционную смесь в атмосфере молекулярного водорода (15 psi (100 кПа), баллон) при 25°C в течение 1 ч. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30 5 мкм; условия: 43-73%B (A=0,05% HCl, B=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титального продукта (22,0 мг, 34,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (m/z) 468,4 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 9,17 (s, 1H), 7,92-7,85 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,58-7,51 (m, 6H), 7,40-7,32 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,34 (d, J=6,8 Гц, 2H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 2H), 0,75 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 18А. Метил-1-[4-[2-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил] циклопропанкарбоксилат.

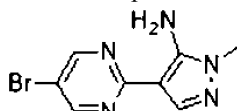
1) Синтез (E)-2-(5-бромпиридин-2-ил)-3-этоксипроп-2-еннитрила



В раствор 2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетонитрила (950 мг, 4,75 ммоль) и триэтилортоформиата (3 мл, 17,7 ммоль) добавляли ангидрид уксусной кислоты (2,50 г, 23,7 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 120°C в течение 5 ч.

Концентрировали реакционную смесь с получением титального соединения (0,96 г, 79,6%) в виде коричневого неочищенного остатка. ЖХМС (m/z): 255,9 [M+H]<sup>+</sup>.

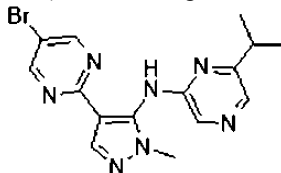
2) Синтез 4-(5-бромпиридин-2-ил)-2-метилпиразол-3-амина



В раствор (E)-2-(5-бромпиридин-2-ил)-3-этоксипроп-2-еннитрила (0,96 г, 3,78 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли метилгидразин (2,18 г, 18,9 ммоль, 40 мас.%). Нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 2 ч. Концентрировали реакционную смесь и очищали путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (3:1), с получением титального соединения (0,7 г, 72,9%) в виде коричневого неочищенного остатка.

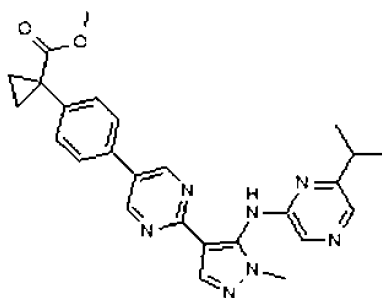
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ = 8,74 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,50 (шир.s, 2H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,79 (шир.s, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,90 (s, 2H).

3) Синтез N-[4-(5-бромпиридин-2-ил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропилпиразин-2-амина



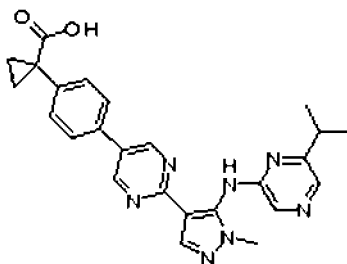
В суспензию 4-(5-бромпиридин-2-ил)-2-метилпиразол-3-амина (210 мг, 0,826 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия в масле (0,165 г, 4,13 ммоль, 60 мас.%). Нагревали реакционную смесь до 50°C, а затем добавляли 2-хлор-6-изопропилпиразин (0,140 г, 0,909 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч. Выливали реакционную смесь в раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:3), с получением титального соединения (140 мг, 45,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 374,0 [M+H]<sup>+</sup>.

4) Синтез метил-1-[4-[2-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В суспензию метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата (0,125 г, 0,393 ммоль), карбоната натрия (0,0793 г, 0,748 ммоль) и N-[4-(5-бромпиримидин-2-ил)-2-метилпиразол-3-ил]-6-изопропилпиразин-2-амин (200 мг, 0,374 ммоль, 70 мас.%) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0140 г, 0,0187 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:2), с получением титульного соединения (90 мг, 51,2%) в виде желтого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 18В. 1-[4-[2-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

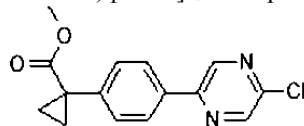


В раствор метил-1-[4-[2-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата (90 мг, 0,192 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,0205 г, 0,479 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 12 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30, 5 мкм; условия: 36-66%В (A=0,05% HCl, B=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (44,3 мг, выход 50,7%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 456,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,43 (s, 1H), 8,92 (s, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,42 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 1,49 - 1,43 (m, 2H), 1,18 - 1,13 (m, 2H), 0,98 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 19А. Метил-1-[4-[5-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

1) Синтез метил-1-[4-(5-хлорпиразин-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата

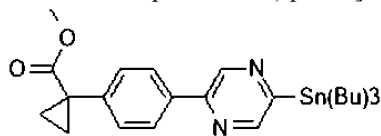


В суспензию метил-1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата (2,00 г, 5,4 ммоль), карбоната натрия (1,26 г, 11,9 ммоль) и 2,5-дихлорпиразина (8,93 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,445 г, 0,596 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 3 часов в атмосфере N<sub>2</sub>. Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:2), с получением титульного соединения (1,0 г, 57,6%) в виде

желтого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 288,9 [M+H]<sup>+</sup>.

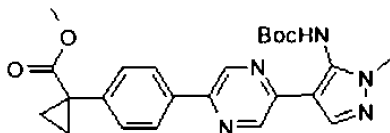
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,80 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,65 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,96 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 2H), 1,28 - 1,23 (m, 2H).

2) Синтез метил-1-[4-(5-трибутилстаннилпиразин-2-ил)фенил]-циклопропанкарбоксилата



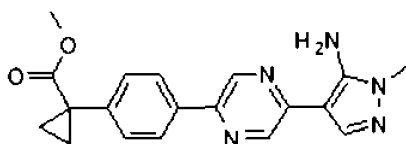
В раствор метил-1-[4-(5-хлорпиразин-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата (540 мг, 1,87 ммоль), гексабутилолова (1,71 г, 2,81 ммоль) и хлорида лития (0,481 г, 11,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,108 г, 0,0935 ммоль) и трициклогексилфосфин (0,0535 г, 0,187 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 12 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь нас. KF (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (3:1), с получением титульного соединения (288 мг, 28,3%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 545,1 [M+H]<sup>+</sup>.

3) Синтез метил-1-[4-[5-[5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата



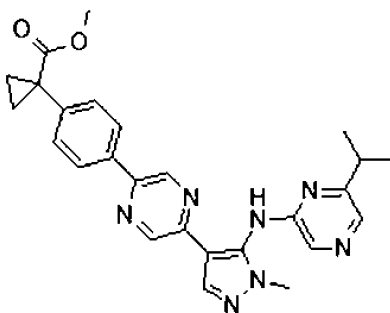
В суспензию метил-1-[4-(5-трибутилстаннилпиразин-2-ил)фенил]циклопропанкарбоксилата (288 мг, 0,530 ммоль) и трет-бутил-N-(4-йод-2-метилпиразол-3-ил)карбамата (0,256 г, 0,795 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий (0) (0,0276 г, 0,0530 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 80°C в течение 16 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь нас. KF (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:3), с получением титульного соединения (67,0 мг, 28,3%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 450,2 [M+H]<sup>+</sup>.

4) Синтез метил-1-[4-[5-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В раствор метил-1-[4-[5-[5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата (67,0 мг, 0,150 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Перемешивали раствор при 25°C в течение 2 ч. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Добавляли остаток в нас. раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с получением титульного соединения (32,0 мг, 60,0%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 350,1 [M+H]<sup>+</sup>.

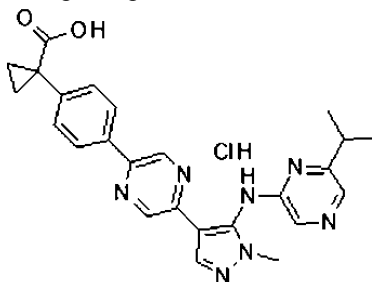
5) Синтез метил-1-[4-[5-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В суспензию метил-1-[4-[5-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата (27,0 мг, 0,0773 ммоль), 2-хлор-6-изопропилпиразина (0,0136 г, 0,0850 ммоль) и карбоната

цезия (0,0504 г, 0,155 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,00730 г, 0,00773 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,00691 г, 0,0116 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (1:3), с получением титульного соединения (16,0 мг, 44,1%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 470,2 [M+H]<sup>+</sup>.

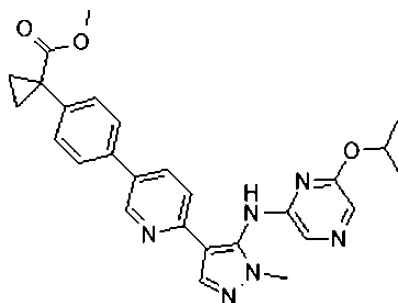
Пример 19В. 1-[4-[5-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



В смесь метил-1-[4-[5-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоксилата (16 мг, 0,0341 ммоль, 80 мас.%) в ТГФ (1 мл) и воде (0,5 мл) добавляли гидрат гидроксида лития (0,00433 г, 0,102 ммоль), перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1,0М раствора HCl и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонок: YMC-Actus Triart C18 150 × 30, 5 мкм; условия: 36-66% В (A=0,05% HCl, B=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (6,3 мг, 37%) в виде беловатого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 456,0 [M+H]<sup>+</sup>.

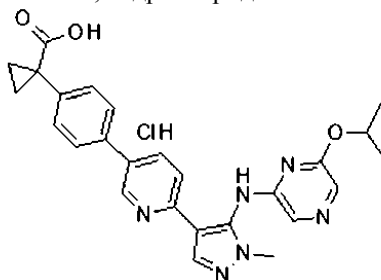
<sup>1</sup>H ЯМР (метанол-d<sub>4</sub>, 400 МГц) δ = 8,93 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,59 - 7,70 (m, 5H), 7,51 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,00 - 2,92 (m, 1H), 1,65 - 1,61 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 6H).

Пример 20А. Метил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В трис(дибензилиденацетон)дипалладий (61,8 мг, 0,0654 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (58,6 мг, 0,0982 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-[5-амино-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (240 мг, 0,654 ммоль) (получен согласно примеру 1А), 2-хлор-6-изопропоксипиразин (138 мг, 0,720 ммоль) и карбонат цезия (427 мг, 1,31 ммоль) в не содержащем O<sub>2</sub> 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем (200-300 меш) и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc =1:1, с получением титульного соединения (200 мг, 59,3%) в виде коричневого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 485,2 [M+H]<sup>+</sup>.

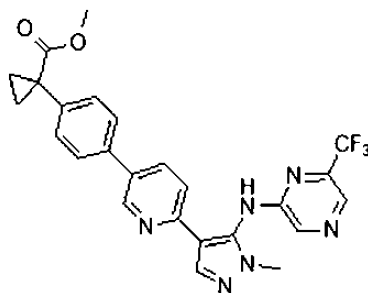
Пример 20В. 1-[4-[6-[5-[(6-Изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид



В моногидрат гидроксида лития (48,8 мг, 1,16 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]-циклопропанкарбоксилат (200 мг, 0,388 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH ~6. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: DYA-5 C18 150×25 мм×5 мкм, условия: 18-48% В (А: вода/0,05% HCl, В: ацетонитрил), расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения 1-[4-[6-[5-[(6-изопропоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (48,0 мг, 24,4%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 471,2 [M+H]<sup>+</sup>.

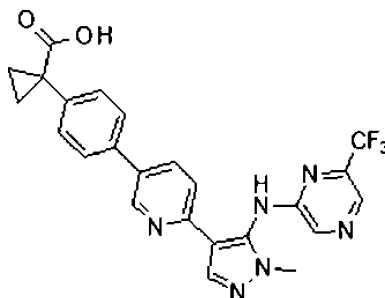
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,75 (s, 1H), 8,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,45 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,47 (d, J=8,0 Гц, 2H), 4,73 - 4,59 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,54 - 1,45 (m, 2H), 1,23 - 1,14 (m, 2H), 1,05 (d, J=6,0 Гц, 6H).

Пример 21А. Метил-1-[4-[6-[1-метил-5-[[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат



В трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (61,8 мг, 0,0654 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (58,6 мг, 0,0982 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (240 мг, 0,654 ммоль) (получен согласно примеру 1А), 2-хлор-6-(трифторметил)пиразин (131 мг, 0,720 ммоль) и карбонат цезия (427 мг, 1,31 ммоль) в не содержащем O<sub>2</sub> 1,4-диоксане (10 мл) при 25°C. Затем перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Фильтровали смесь через подложку с силикагелем (200-300 меш) и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1: 1), с получением титульного соединения (280 мг, 65,8%) в виде светло-желтого маслянистого вещества. ЖХМС (m/z): 495,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21В. 1-[4-[6-[1-Метил-5-[[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

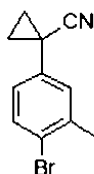


В моногидрат гидроксида лития (54,2 мг, 1,29 ммоль) добавляли метил-1-[4-[6-[1-метил-5-[[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоксилат (280 мг, 0,430 ммоль) в ТГФ (4 мл) и воде (2 мл). Перемешивали полученную смесь в течение 12 ч при 25°C. Концентрировали смесь и разбавляли водой (5 мл). Подкисляли смесь HCl (1M) до pH 4-6. Экстрагировали смесь ДХМ (5 мл × 5). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (10 мл), концентрировали, лиофилизировали с получением титульного соединения (92,0 мг, 42,1%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 481,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,13 (шир.s, 1H), 8,70 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 - 7,93 (m, 1H), 7,70 - 7,58 (m, 3H), 7,41 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,20 - 1,13 (m, 2H).

Пример 22. 1-[4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбоновая кислота; гидрохлорид.

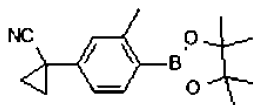
1) Синтез 1-(4-бром-3-метилфенил)циклопропанкарбонитрила



В раствор 2-(4-бром-3-метилфенил)ацетонитрила (1,00 г, 4,76 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафиновом масле (952 мг, 23,8 ммоль, 60 мас.%) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 20°C в течение 1 ч. В полученную выше смесь добавляли 1,2-дибромэтан (1,07 г, 5,71 ммоль). Перемешивали смесь при 20°C в течение 3 ч. Разбавляли смесь насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-8%, EtOAc в ПЭ) с получением титульного соединения (576 мг, 51,2%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,94 (dd, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,79 - 1,66 (m, 2H), 1,44 - 1,33 (m, 2H).

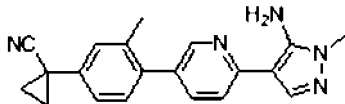
2) Синтез 1-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбонитрила



В смесь 1-(4-бром-3-метилфенил)циклопропанкарбонитрила (576 мг, 2,44 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (650 мг, 2,56 ммоль) и KOAc (479 мг, 4,88 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (182 мг, 0,244 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 3 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-8%, EtOAc в ПЭ) с получением титульного продукта (700 мг, 70 мас.%, 71%) в виде желтого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7,74 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,78 - 1,68 (m, 2H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,34 (s, 12H).

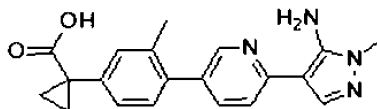
3) Синтез 1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбонитрила



В смесь 1-[3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропанкарбонитрила (300 мг, 0,742 ммоль, 70 мас.%), 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (229 мг, 0,816 ммоль, 90 мас.%) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 мг, 1,85 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (27,7 мг, 0,0371 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 5 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли фильтрат водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем колоночной хроматографии на силикагеле (0-70%, EtOAc в ПЭ) с получением титульного продукта (200 мг, 85,2%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 330,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8,42 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (dd, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 - 7,25 (m, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (dd, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 5,72 - 5,46 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,85 - 1,69 (m, 2H), 1,50 - 1,42 (m, 2H).

4) Синтез 1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбонической кислоты

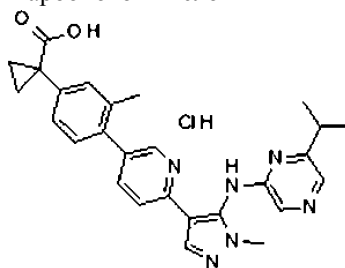


В раствор 1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбонитрила (200 мг, 0,631 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли NaOH (300 мг) в воде (3 мл). Перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Нейтрализовали смесь HCl (1M, 20 мл) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением титульного продукта (140 мг, 63,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 349,0 [M+H]<sup>+</sup>.



$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 12,34 (шир.с, 1H), 8,41 (d,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,14 (m, 3H), 6,49 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H).

5) Синтез гидрохлорида 1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-метилфенил] циклопропанкарбоновой кислоты

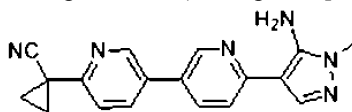


В раствор 1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбоновой кислоты (200 мг, 0,46 ммоль, 80 мас.%) в ДМФА (4 мл) добавляли гидрид натрия в масле (92,0 мг, 2,3 ммоль, 60 мас.%) при 0°C в атмосфере  $\text{N}_2$ , а затем перемешивали смесь при 50°C в течение 10 мин. В полученную выше смесь добавляли раствор 2-хлор-6-изопропилпиразина (110 мг, 0,51 ммоль, 70 мас.%) в ДМФА (1 мл). Перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. Нейтрализовали смесь HCl (1M) и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл $\times$ 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 $\times$ 30, 5 мкм, условия: 25-55% В, А: вода (0,05% HCl), В: ACN, расход: 25 мл/мин] с получением титульного продукта (24,8 мг, 99,1 мас.%, 28,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 469,1 [M+H] $^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  = 9,78 (шир.с, 1H), 8,59 (шир.с, 1H), 8,28 - 8,18 (m, 1H), 8,17 - 8,00 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,84 - 7,69 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,26 (d,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,18 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,79 - 2,68 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,19 - 1,11 (m, 2H), 0,95 (d,  $J=6,8$  Гц, 6H).

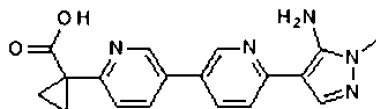
Пример 23. Аммониевая соль; 1-[5-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-пиридил]циклопропанкарбоновая кислота.

1) Синтез 1-[5-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-пиридил]циклопропанкарбонитрила



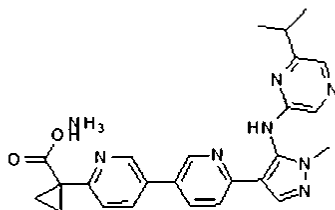
В раствор 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амина (0,90 г, 3,53 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,915 г, 3,53 ммоль), 1-(5-бром-2-пиридил)циклопропанкарбонитрила (0,75 г, 3,36 ммоль) и ацетата калия (0,842 г, 8,41 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,251 г, 0,336 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Затем перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 ч в атмосфере  $\text{N}_2$ . Концентрировали реакционную смесь с получением черного твердого вещества, которое очищали путем флэш-хроматографии, элюируя смесью EtOAc:ПЭ (3:1), с получением титульного соединения (150 мг, 13,4%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 317,0 [M+H] $^+$ .

2) Синтез 1-[5-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-пиридил]-циклопропанкарбоновой кислоты



В раствор 1-[5-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-пиридил]циклопропанкарбонитрила (150 мг, 0,450 ммоль) в этаноле (3,00 мл) и воде (1,00 мл) добавляли гидроксид натрия (32,0 мас.%) в воде (3 мл). Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 12 ч. Доводили pH смеси до 6-7 при помощи 1n. HCl и экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл  $\times$  3). Сушили объединенные органические слои над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (68,0 мг, 40,6%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 336,0 [M+H] $^+$ .

3) Синтез 1-[5-[6-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-пиридил]циклопропанкарбоксилата аммония

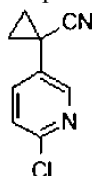


В раствор гидрохлорида 1-[5-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-2-пиридил]циклопропанкарбоновой кислоты (68,0 мг, 0,183 ммоль), 2-хлор-6-изопропилпиразина (0,032 г, 0,201 ммоль) и карбоната цезия (0,179 г, 0,549 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0173 г, 0,0183 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0164 г, 0,0274 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Перемешивали смесь при  $100^\circ C$  в течение 2 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Подкисляли смесь до pH 5-6, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного остатка. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18  $150 \times 30$ , 5 мкм; условия: 36-66% В (А=0,05% HCl, В=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением продукта (90 мг). Затем очищали его путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18  $150 \times 30$ , 5 мкм; условия: 36-66%В (А=0,05%  $NH_3 \cdot H_2O$ , В= ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (30 мг, 34,9%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 456,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  = 8,82 - 8,68 (m, 2H), 8,11 - 7,99 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J=8,0 Гц, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,91-2,85 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 2H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 6H).

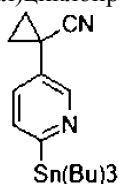
Пример 24. 1-[6-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбоновая кислота; дигидрохлорид.

1) Синтез 1-(6-хлор-3-пиридил)циклопропанкарбонитрила



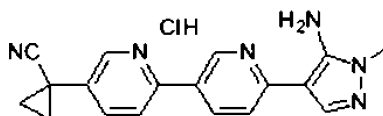
В раствор 2-(6-хлор-3-пиридил)ацетонитрила (5,00 г, 32,4 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли гидрид натрия (3,89 г, 97,3 ммоль, 60 мас.%) при  $0^\circ C$ . Перемешивали реакцию смесь при  $20^\circ C$  в течение 20 мин, а затем добавляли 1-бром-2-хлорэтан (5,64 г, 38,9 ммоль). Перемешивали реакцию смесь при  $10^\circ C$  в течение 3 ч. Добавляли смесь в водн. NaCl (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (20 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (4,20 г, 72,5%) в виде желтого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 178,9  $[M+H]^+$ .

2) Синтез 1-(6-трибутилстаннил-3-пиридил)циклопропанкарбонитрила



В трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,317 г, 0,336 ммоль) и трициклогексилфосфин (0,192 г, 0,672 ммоль) добавляли 1-(6-хлор-3-пиридил)циклопропанкарбонитрил (1,20 г, 6,72 ммоль), хлорид лития (1,73 г, 40,3 ммоль) и гексабутилдидилово (6,15 г, 10,1 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере  $N_2$ . Перемешивали смесь при  $100^\circ C$  в течение 12 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Разбавляли смесь нас. KF (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и выпаривали с получением неочищенного продукта. Очищали неочищенный продукт путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир:EtOAc (3:1), с получением титульного соединения (9,6 г, 33,0%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 435,1  $[M+H]^+$ .

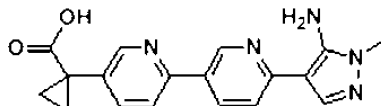
3) Синтез гидрохлорида 1-[6-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбонитрила



В [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (0,0398 г, 0,0533 ммоль) и йодид меди (0,207 г, 1,07 ммоль) добавляли 1-(6-трибутилстаннил-3-пиридил)циклопропанкарбонитрил (0,240 г,

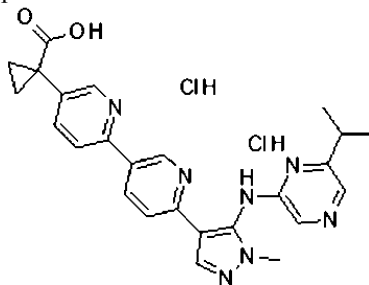
0,560 ммоль), хлорид лития (0,0685 г, 1,60 ммоль) и 4-(5-бром-2-пиридил)-2-метилпиразол-3-амин (135 мг, 0,533 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 2 ч. Доводили pH смеси до 6-7 при помощи 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Разбавляли водную фазу 10% раствором ЭДТА (30 мл) и перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч, фильтровали и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титильного соединения (112 мг, 66,4%) в виде коричневого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 317,1 [M+H]<sup>+</sup>.

4) Синтез 1-[6-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбоновой кислоты



В гидроксид натрия (32,0 мас.%) в H<sub>2</sub>O (3 мл) добавляли 1-[6-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбонитрил (112 мг, 0,354 ммоль) в этаноле (3,00 мл) и воде (1,00 мл). Перемешивали реакционную смесь при 100°C в течение 12 ч. Доводили pH смеси до 6-7 при помощи 1н. HCl и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали его путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150×30, 5 мкм; условия: 36-66% В (A=0,05% HCl, B=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титильного соединения (70,0 мг, 50,0%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 336,0 [M+H]<sup>+</sup>.

5) Синтез дигидрохлорида 1-[6-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбоновой кислоты

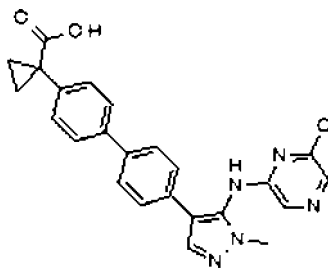


В трис(дипалладий)дипалладий (0,0167 г, 0,0177 ммоль) и 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,0158 г, 0,0265 ммоль) добавляли 1-[6-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбоновую кислоту (70,0 мг, 0,177 ммоль), 2-хлор-6-изопропилпиразин (0,031 г, 0,195 ммоль) и карбонат цезия (0,173 г, 0,531 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. Перемешивали смесь при 100°C в течение 5 ч. Отфильтровывали твердое вещество. Подкисляли смесь до pH 5-6, фильтровали и выпаривали с получением неочищенного остатка. Очищали его путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150 × 30, 5 мкм; условия: 36-66% В (A=0,05% HCl, B=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титильного соединения (14,8 мг, 15,2%) в виде белого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 456,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 9,93 (шир.s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,73 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,71-2,63 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 2H), 1,28-1,25 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,8 Гц, 5H).

Пример 25. 1-[4-[4-[5-[(6-Циклопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат аммония.

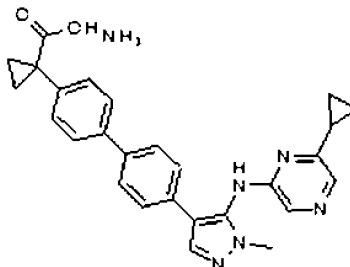
1) Синтез 1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



В раствор метил-1-[4-[4-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата (500 мг, 1,37 ммоль) (получен согласно примеру 17А) в ДМФА (5 мл) добавляли гидрид натрия в парафиновом масле (0,273 г, 6,84 ммоль) при 10°C. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 20 мин, а затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (0,247 г, 1,64 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч. Добавляли смесь в водн. NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). За-

тем подкисляли водную фазу 1М НСl до pH 4-5. Экстрагировали смесь  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (490 мг, 80,4%) в виде желтого твердого вещества, ЖХМС (m/z): 446,1 [M+H]<sup>+</sup>.

2) Синтез аммониевой соли 1-[4-[4-[5-[(6-циклопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты

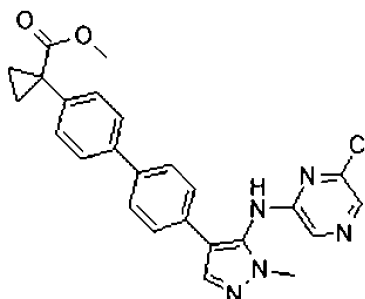


В смесь 1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (200 мг, 0,314 ммоль, 70 мас.%), циклопропилбороновой кислоты (0,0327 г, 0,377 ммоль) и карбоната цезия (0,205 г, 0,628 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0230 г, 0,0314 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 3 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и доводили pH до 5-6 при помощи 1М НСl, экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 150  $\times$  30, 5 мкм; условия: 36-66% В (А=0,05% аммиак, В=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (18,5 мг, 12,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 452,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  = 7,89 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 2H), 7,52 - 7,45 (m, 4H), 7,29 (d, J=8,0 Гц, 2H), 6,08 (шир.s, 4H), 3,60 (s, 1H), 1,95 - 1,90 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 2H), 0,88-0,85 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H), 0,63-0,60 (m, 2H).

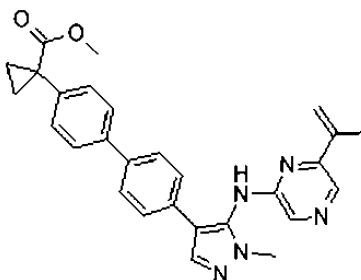
Пример 26А. Метил-1-[4-[4-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат.

1) Синтез метил-1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата



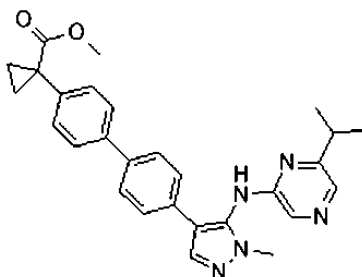
В раствор метил-1-[4-[4-[5-амино-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата (540 мг, 1,48 ммоль) (получен согласно примеру 17А) в ДМФА (10 мл) добавляли гидрид натрия (0,0709 г, 1,77 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 10 мин, а затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (0,267 г, 1,77 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 30°C в течение 6 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл  $\times$  3). Сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением остатка и очищали путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1:1), с получением титульного соединения (160 мг, 90 мас.%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 460,1 [M+H]<sup>+</sup>.

2) Синтез метил-1-[4-[4-[5-[(6-изопропенилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата



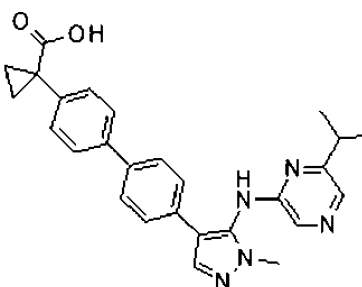
В метил-1-[4-[4-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат (340 мг, 0,665 ммоль, 90 мас.%) и 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,169 г, 0,998 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,0487 г, 0,0665 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,651 г, 2,00 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 5 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (1: 1), с получением титульного соединения (325 мг, 72,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 466,2 [M+H]<sup>+</sup>.

3) Синтез метил-1-[4-[4-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилата



В Pd/C (20,0 мг, 10 мас.%) добавляли метил-1-[4-[4-[5-[(6-изопропенилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат (315 мг, 0,677 ммоль, 90 мас.%) в MeOH (10 мл) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (15 psi (100 кПа)) в течение 18 ч. Отфильтровывали твердое вещество и выпаривали фильтрат с получением титульного соединения (297 мг, 93,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 468,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 26В. 1-[4-[4-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота

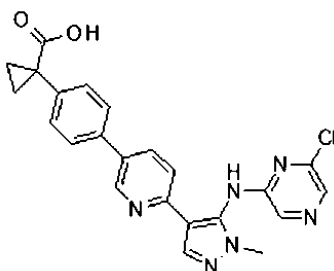


В гидрат гидроксида лития (0,0808 г, 1,91 ммоль) добавляли метил-1-[4-[4-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат (295 мг, 0,635 ммоль) в ТГФ (5 мл) и воде (0,5 мл), перемешивали смесь при 50°C в течение 18 ч. Затем доводили pH смеси до 5-6 при помощи 1,0М раствора HCl и экстрагировали смесь EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150 × 25 мм × 10 мкм, градиент: 50-80% В (А=вода/0,05% HCl, В= ацетонитрил), расход: 25 мл/мин). Лиофилизировали целевые фракции с получением титульного соединения (112,6 мг, 38,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 454,2 [M +H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 9,19 (s, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 3H), 7,61 - 7,51 (m, 6H), 7,36 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 2H), 1,17 - 1,13 (m, 2H), 1,07 (d, J=6,8 Гц, 6H).

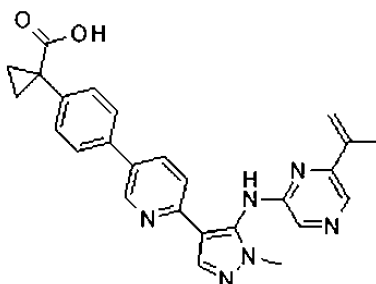
Пример 27. 1-[4-[6-[5-[(6-Изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновая кислота.

1) Синтез 1-[4-[6-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



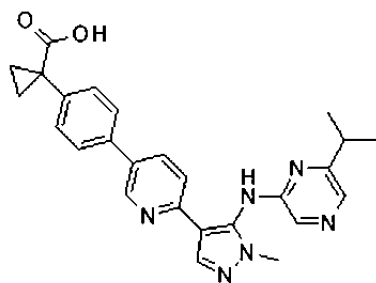
В раствор 1-[4-[6-(5-амино-1-метилпиразол-4-ил)-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (0,600 г, 1,46 ммоль, 85 мас.%) (получена согласно примеру 1А) в ДМФА (2 мл) добавляли гидрид натрия (0,293 г, 7,32 ммоль, 60% в парафиновом масле) при 20°C. Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 20 мин, а затем добавляли 2,6-дихлорпиразин (0,264 г, 1,76 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 50°C в течение 3 ч. Добавляли смесь в воду (20 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). Затем подкисляли водную фазу 1М HCl до pH 4-5. Экстрагировали смесь EtOAc (20 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением титульного соединения (495 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 447,0 [M+H]<sup>+</sup>.

2) Синтез 1-[4-[6-[5-[(6-изопропенилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



В суспензию 2-изопропенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,282 г, 1,66 ммоль), 1-[4-[6-[5-[(6-хлорпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты (495 мг, 1,11 ммоль) и карбоната натрия (352 мг, 3,32 ммоль) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,081 г, 0,111 ммоль) в атмосфере азота. Нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 3 ч. Разбавляли смесь водой (20 мл) и доводили pH до 5-6 при помощи 1М HCl, экстрагировали EtOAc (30 мл × 3). Промывали объединенные органические слои солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя смесью петролейный эфир: EtOAc (2:1), с получением соединения (293 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 453,0 [M+H]<sup>+</sup>.

3) Синтез 1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метил-пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновой кислоты



В палладий на подложке активированного угля (120 мг, 10 мас.%) добавляли 1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту (400 мг, 0,575 ммоль, 65 мас.%) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре. Перемешивали смесь в атмосфере молекулярного водорода (15 psi (100 кПа)) при 10°C в течение 18 ч. Отфильтровывали твердое вещество и выпаривали фильтрат с получением неочищенного остатка. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ [колонок: YMC-Actus Triart C18 150×30, 5 мкм; условия: 36-66% В (А=0,05% HCl, В=ацетонитрил); расход: 25 мл/мин] с получением титульного соединения (31,1 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (m/z): 455,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ = 9,98 (s, 1H), 8,87 (d, J=2,0 Гц, 1H), 8,50 (d, J=8,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,48 (d, J=8,4 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 1,53 - 1,46 (m, 2H), 1,21 - 1,16 (m, 2H), 0,97 - 0,86 (m, 6H).

Исследование кальциевых потоков LPAR1.

Синтезировали кДНК, кодирующую человеческий рецептор LPAR1 и клонировали в плазмиду экспрессии pDNA3. Трансфицировали плазмиду в клетки U937 с использованием Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., USA). Отбирали клоны, устойчиво экспрессирующие человеческий LPAR1, с использованием пуромидина, выявляя их как клетки, в которых происходил приток Ca в ответ на ЛФК.

Клетки U937, сверхэкспрессирующие человеческий LPAR1, высевали в количестве 100000 клеток на лунку в 96-луночный планшет с покрытием фибронектина (10 мкг/мл) в 60 мкл буфера для исследования (HBSS, содержащий 20 mM HEPES и 0,2% БСА), а затем инкубировали в течение 60 мин. Затем в каждую лунку добавляли по 50 мкл красителя-индикатора кальция (Fluo-4 NW, Molecular Probes) и про-

должали инкубировать в течение 30 мин при 37°C, а затем 30 мин при комнатной температуре. К клеткам добавляли 50 мкл исследуемых соединений в 4% ДМСО и продолжали инкубировать при комнатной температуре в течение 40 мин. Стимулировали клетки путем добавления 50 мкл 128 нМ ЛФК и измеряли внутриклеточный уровень кальция с использованием FLIPR TETRA (Molecular Devices). Определяли значения IC<sub>50</sub> при помощи аналитического инструмента "Genedata Screener".

Исследование кальциевых потоков LPAR3.

Синтезировали к ДНК кодирующую человеческий рецептор LPAR3 и клонировали в плазмиду экспрессии pDNA3. Трансфицировали плазмиду в клетки U2OS с использованием Lipofectamine 2000 (Invitrogen Corp., USA). Отбирали клоны, устойчиво экспрессирующие человеческий LPAR3, с использованием неомицина, выявляя их как клетки, в которых происходил приток Ca в ответ на ЛФК.

Клетки U2OS, сверхэкспрессирующие человеческий LPAR3, высевали в количестве 20000-40000 клеток на лунку в 96-луночный планшет с покрытием поли-D-лизина за день до исследования. Перед исследованием промывали клетки один раз буфером для исследования (HBSS, содержащий 20 мМ HEPES и 0,2% БСА), а затем инкубировали в 50 мкл буфера для исследования в течение 60 мин. Затем в каждую лунку добавляли по 50 мкл красителя-индикатора кальция (Fluo-4 NW, Molecular Probes) и продолжали инкубировать в течение 30 мин при 37°C, а затем 30 мин при комнатной температуре. К клеткам добавляли 50 мкл исследуемых соединений в 4% ДМСО и продолжали инкубировать при комнатной температуре в течение 40 мин. Стимулировали клетки путем добавления 50 мкл 128 нМ ЛФК и измеряли внутриклеточный уровень кальция с использованием FLIPR TETRA (Molecular Devices). Определяли значения IC<sub>50</sub> при помощи аналитического инструмента "Genedata Screener".

Исследование связывания мембран LPAR1.

Оценивали способность соединения ингибировать связывание лиганда (1-(4'-(4-(((бензилоксид)карбонил)амино)-3-метилизоксазол-5-ил)-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота) с LPAR1 в исследовании связывания мембран. Приобретали мембрану, содержащую LPAR1, в Serop (кат. № 290312RB). Перед исследованием размораживали мембрану и гомогенизировали в течение 15 с. В 96-луночные планшеты добавляли 50 мкл исследуемых соединений и 50 мкл меченного радиоактивным изотопом лиганда, а затем вводили 50 мкл мембран (50-400 мкг/мл). Затем добавляли 50 мкл гранул SPA PVT WGA (1-5 мкг/мл), закрывали планшеты и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Измеряли радиоактивность на счетчике β-частиц и определяли значения IC<sub>50</sub> при помощи аналитического инструмента "Genedata Screener".

Поступление кальция в звездчатые клетки печени человека (LX-2).

Клеточную линию звездчатых клеток печени человека LX-2 приобретали в EMD Millipore. Клетки LX-2 высевали в количестве 20000-40000 клеток на лунку в 96-луночный планшет с покрытием поли-О-лизина за день до исследования. Перед исследованием промывали клетки один раз буфером для исследования (HBSS, содержащий 20 мМ HEPES и 0,2% БСА), а затем инкубировали в 50 мкл буфера для исследования в течение 60 мин. Затем в каждую лунку добавляли по 50 мкл красителя-индикатора кальция (Fluo-4 NW, Molecular Probes) и продолжали инкубировать в течение 30 мин при 37°C, а затем 30 мин при комнатной температуре. К клеткам добавляли 50 мкл исследуемых соединений в 4% ДМСО и продолжали инкубировать при комнатной температуре в течение 40 мин. Стимулировали клетки путем добавления 50 мкл 128 нМ ЛФК и измеряли внутриклеточный уровень кальция с использованием FLIPR TETRA (Molecular Devices). Определяли значения IC<sub>50</sub> при помощи аналитического инструмента "Genedata Screener".

Исследование высвобождения цитокинов LPAR1.

Человеческие клетки MG63 высевали в количестве 20000 на лунку в 96-луночные планшеты и инкубировали в среде MEM. Через один день удаляли питательную клеточную среду и в каждую лунку добавляли по 60 мкл исследуемых соединений. Через 30 мин в каждую лунку добавляли по 60 мкл ЛФК (10 мкМ). Через 24 ч отбирали по 50 мкл надосадочной жидкости из каждой лунки и измеряли уровень IL-6 с использованием набора ELISA (R&D Systems, кат. № D6050). Определяли значения IC<sub>50</sub> при помощи аналитического инструмента "Genedata Screener".

Типовые активные соединения согласно настоящему изобретению (примеры "B", отличные от сложноэфирных пролекарств, примеры "A") исследовали, по существу, как описано выше, и результаты приведены ниже в табл. 1.

Таблица 1

№ примера	LPAR1 IC50 (нМ)	LPAR3 IC50 (нМ)	LPAR1 ki связывания (нМ)	LX-2 (нМ)	Исследование высвобождения цитокинов LPAR1 IC50 (нМ)
1	74,4	1330	н.и.*	37,2	н.и.
2	17,2	327	н.и.	9,22	н.и.
3	8,61	2480	44,2	3,8	н.и.
4	16,7	1590	80,5	8,67	н.и.
5	26,9	49,6	51,4	17,1	н.и.
6	122	5270	115	60,5	н.и.
7	27,1	1050	72,3	16,3	н.и.
8	22	>10000	н.и.	7,13	н.и.
9	17,9	>10000	н.и.	10,5	н.и.
10	9,86	4420	12,5	5,41	н.и.
11	11,1	495	34,6	10	н.и.
12	24,4	4280	40,9	14,4	н.и.
13	44	804	28	10,5	н.и.
14	45,8	>10000	н.и.	13,2	н.и.
15	42,9	>10000	94,8	19,4	н.и.
16	29,3	4620	53,8	18,2	н.и.
17	54,7	1830	н.и.	23,1	5,81
18	24	2360	24,5	7,94	6,67
19	88,1	2400	н.и.	16,3	н.и.
20	29,3	341	12,7	12	3,95
21	36,3	1610	27,6	14,1	8,81
22	30,9	1170	н.и.	10,4	11,2
23	111	>10000	н.и.	21,5	183
24	48	2760	46,2	15,3	н.и.
25	52,9	>10000	30,8	24,2	н.и.
26	23,6	>10000	18,8	13,1	4,79
27	20,6	1980	15,3	8,88	н.и.

\*н.и.: не исследовали.

Фармакокинетика у грызунов.

Определяли фармакокинетику соединений у самцов крыс линии Спраг-Доули или мышей С57. Крысам вводили одну 1 мг/кг внутривенную (в.в.) дозу и 10 мг/кг пероральную (п.о.) дозу через зонд. В качестве носителей использовали 20% Captisol (мас./об.) в 25 мМ буфере NaPO<sub>4</sub>, pH8, и 1% гидроксипропил-β-циклодекстрина/0,25% полисорбат 80 и 0,05% противопенный агент 1510-US в дистиллированной воде для введения внутривенной и пероральной дозы соответственно. Собирали образцы крови перед введением дозы (только п.о.) через 0,08 (только в.в.), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после начала введения соединения. Центрифугировали образцы крови для получения плазмы. Анализировали образцы плазмы путем ЖХ-МС/МС для определения концентрации соединения.

Типовые активные соединения (отличные от сложнэфирных пролекарств) согласно изобретению исследовали, по существу, как описано выше, результаты приведены ниже в табл. 2А и 2В.

Таблица 2А

№ примера	Мыши, РК			
	AUC (ч*нМ, 10 мг/кг, п.о.)	CL (мл/мин/кг)	Vdss (л/кг)	%F
21	16333	4,99	1,46	24,8
26	9065	2,00	2,00	30,0
27	38385	3,50	0,953	40,8

Таблица 2В

№ примера	Крысы, РК			
	AUC (ч*нМ, 10 мг/кг, п.о.)	CL (мл/мин/кг)	Vdss (л/кг)	%F
20	70872	2,94	0,721	57,5
27	80123	4,23	0,799	93,6



Вызванные рационом воспаление и фиброз печени.

Самцам мышей C57Bl/6 (возрастом 7-8) предоставляли свободный доступ к корму и воде. Мышей кормили кормом с высоким содержанием жира, высоким содержанием сахарозы и высоким содержанием холестерина в течение 196 дней. Затем животным перорально вводили носитель или исследуемые соединения один раз в день в течение 77 дней в дозе 5 мл/кг. Измеряли массу тела и уровень приема корма два раза в неделю, через две недели измеряли МТ и ПК один раз в неделю. В завершении исследования животных умерщвляли путем удушения в атмосфере CO<sub>2</sub>. Собирали образцы печени животных и фиксировали в 10% NBF. Готовили образцы печени после фиксации в течение 20-24 ч в 10% NBF и получали в виде блоков FFPE. Обработывали срезы блоков FFPE путем окрашивания Н&Е и трихромом по Массону. Квалифицированные патологи предоставляли свое толкование и результаты гистопатологии. Строили график по данным с использованием Graphpad Prism и определяли статистические различия между группами.

Активное соединение согласно примеру № 27 (в отличие от сложноэфирного пролекарства) исследовали, по существу, как описано выше, результаты приведены ниже в табл. 3.

Таблица 3

	носитель	Пример № 27 (10 мг/кг)	Пример № 27 (30 мг/кг)
Индекс воспаления	2,7	2,1*	2,3 <sup>#</sup>
Индекс перисинусоидального фиброза	1,37	1,30	1,07 <sup>\$</sup>

\*P<0,001 #P<0,003 \$P<0,014.

Высвобождение гистамина и эйкозаноидов, индуцируемое внутривенным введением ЛФК мышам.

Модель высвобождения гистамина и эйкозаноидов, индуцируемого внутривенным введением ЛФК мышам, использовали для определения активности *in vivo* соединений согласно настоящему изобретению. Самцам мышей C57BL/6J с массой тела 20-25 г предоставляли свободный доступ к стандартному корму для мышей и воде. Растворяли ЛФК в 0,1% не содержащем жирные кислоты бычьим сывороточном альбумине с получением 2 мг/мл раствора. Получали составы исследуемых соединений в 0,5% метилцеллюлозе и 0,25% Tween 80 для получения требуемых концентраций за день до эксперимента и хранили в холодильнике перед использованием. Животным перорально вводили 10 мл/кг дозу исследуемых соединений за 2 ч до внутривенного введения ЛФК (300 мкг мыши) с использованием игл 30 калибра через хвостовую вену. Через два часа после введения ЛФК умерщвляли животных путем удушения в атмосфере CO<sub>2</sub>. Собирали кровь путем пункции сердца. Выдерживали образцы крови во льду в течение более 5 мин и центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 мин при 4°C для получения надосадочной жидкости, содержащей плазму. Измеряли уровни гистамина, метилимидазолуксусной кислоты и эйкозаноидов в плазме путем ЖХ/МС.

Активное соединение согласно примерам № 20 и 27 (в отличие от сложноэфирного пролекарства) исследовали, по существу, как описано выше, результаты приведены ниже в табл. 4.

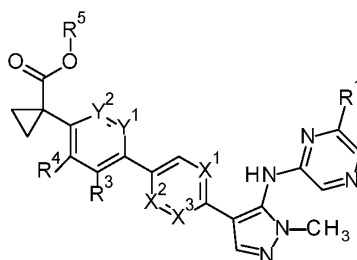
Таблица 4

Высвобождаемые факторы	Пример № 20 (10 мг/кг) % ингибирования	Пример № 27 (10 мг/кг) % ингибирования
гистамин	НД*	89,5 ± 1,6
метилимидазолуксусная кислота	103,5 ± 0,6	100,8 ± 3,4
12-гидроксиэйкозатетраеновая кислота	68,8 ± 6,0	НД
9,10-цис-эпоксид линолевой кислоты	83,4 ± 6,4	НД

\*нет данных.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы



где каждый X<sup>1</sup> представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой CH или N и X<sup>3</sup> представляет собой C-R<sup>2</sup> или N при условии, что не более чем один из X<sup>2</sup> и X<sup>3</sup> может представлять собой N;

$Y^1$  и  $Y^2$  представляют собой СН или N при условии, что только один из  $Y^1$  или  $Y^2$  может представлять собой N;

$R^1$  представляет собой изопропил, изобутил, трет-бутил, 2-гидроксипроп-2-ил, циклопропил, циклопропилокси, трет-бутилокси, циклобутилокси, 3,3-дифторциклобутилокси, 2-фторпроп-2-ил, 1,1-дифторэтил, трифторметил, изопропилокси или 2-метоксипроп-2-ил;  $R^2$  представляет собой H или фтор;

$R^3$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $C_1$ - $C_3$ -алкокси,  $C_1$ - $C_3$ -алкоксиметил,  $CF_3$ , цианометил или циано;

$R^4$  представляет собой H, галоген,  $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $CF_3$  или циано;

$R^5$  представляет собой H, метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что  $Y^1$  представляет собой СН, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой изопропил, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что  $R^1$  представляет собой циклопропилокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что  $R^5$  представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.1, представляющее собой

1-[4-[6-[5-[(6-трет-бутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-5-фтор-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(3,3-дифторциклобутоксипиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1-метокси-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-метилфенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-2-(трифторметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[2-циано-4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(циклопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-фтор-6-[5-[[6-(6-изопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1,1-дифторэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[[6-(1-фтор-1-метилэтил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-(метоксиметил)фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[3-(цианометил)-4-[6-[5-[[6-(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[3-циано-4-[6-[5-[[6-(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[2-[5-[(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиримидин-5-ил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[5-[5-[(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]пиразин-2-ил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропокси)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[1-метил-5-[[6-(трифторметил)пиразин-2-ил]амино]пиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[6-[5-[(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-метилфенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

аммониевую соль 1-[5-[6-[5-[[6-(6-изопропил)пиразин-2-ил]амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-

2-пиридил]циклопропанкарбоновой кислоты,

1-[6-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]-3-пиридил]циклопропанкарбоновую кислоту,

1-[4-[4-[5-[(6-циклопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]фенил]фенил]циклопропанкарбоксилат аммония, или

1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.1, представляющее собой 1-[4-[6-[5-[(6-изопропилпиразин-2-ил)амино]-1-метилпиразол-4-ил]-3-пиридил]фенил]циклопропанкарбоновую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Фармацевтическая композиция для лечения воспалительных заболеваний, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

9. Фармацевтическая композиция для лечения фиброза, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

10. Фармацевтическая композиция для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

11. Применение соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения НАСГ.

12. Применение соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения фиброза.

13. Применение соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения воспалительных заболеваний.

