

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040256**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.13

(21) Номер заявки
202091835

(22) Дата подачи заявки
2019.01.30

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОАЛКИЛОМ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ RSV**

(31) **18154314.1**

(32) **2018.01.31**

(33) **EP**

(43) **2020.10.30**

(86) **PCT/EP2019/052209**

(87) **WO 2019/149734 2019.08.08**

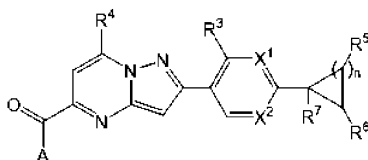
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)**

(56) **WO-A1-2016174079**

(72) Изобретатель:
**Лансуа Давид Франсис Ален, Гийемон
Жером Эмиль Жорж (FR), Рабуассон
Пьер Жан-Мари Бернар, Ройманс
Дирк Андре Эмми, Риго Петер (BE),
Мишо Антуан Бенжамен (FR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, соответствующим формуле (I) и обладающим противовирусным действием, в частности обладающим ингибирующей активностью в отношении репликации респираторно-синцитиального вируса (RSV). Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, а также к соединениям, предназначенным для применения в лечении инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.



(I)

040256 B1

040256

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим противовирусной активностью, в частности обладающим ингибирующей активностью в отношении репликации респираторно-синцитиального вируса (RSV). Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, а также к соединениям, предназначенным для применения в лечении инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

Уровень техники

RSV человека, или респираторно-синцитиальный вирус, представляет собой крупный РНК-вирус, входящий в семейство Pneumoviridae рода Orthopneumovirus вместе с RSV-вирусом крупного рогатого скота. RSV человека вызывает ряд заболеваний дыхательных путей у людей всех возрастов во всем мире. Он является основной причиной заболеваний нижних дыхательных путей в младенчестве и детстве. Более половины всех младенцев сталкиваются с RSV в свой первый год жизни и почти все - в течение их первых двух лет. Инфекция у маленьких детей может приводить к повреждению легких, которое сохраняется годами и может способствовать развитию хронического заболевания легких в дальнейшей жизни (хроническая бронхолегочная обструкция, астма). Подростки и взрослые часто страдают от (сильной) простуды при вызываемой RSV инфекции. В старости восприимчивость вновь возрастает, и RSV был вовлечен во множество вспышек пневмонии у пожилых людей, что приводило в результате к значительной смертности.

Инфицирование вирусом из данной подгруппы не защищает от последующего инфицирования изолятом RSV из той же подгруппы в следующий зимний сезон. Повторное инфицирование RSV, таким образом, является распространенным, несмотря на существование только двух подтипов - А и В.

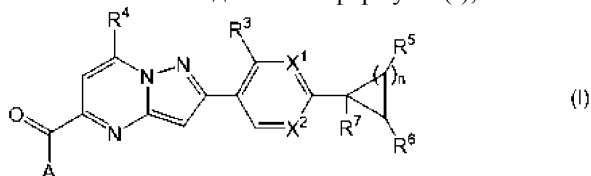
На данный момент было одобрено только три лекарственных средства для применения против вызываемой RSV инфекции. Первым таковым является рибавирин, нуклеозидный аналог, который обеспечивает аэрозольное средство для лечения тяжелой RSV-инфекции у госпитализированных детей. Аэрозольный путь введения, токсичность (риск тератогенного воздействия), стоимость и крайне изменчивая эффективность ограничивают его применение. Synagis® (пализумаб, моноклональное антитело, используется для пассивной иммунопрофилактики). Несмотря на то, что было продемонстрировано преимущество Synagis®, лечение является дорогостоящим, требует парентерального введения и предназначено только для детей с риском развития тяжелой патологии.

Очевидно, что существует потребность в эффективном, нетоксичном и простом в применении лекарственном средстве, подавляющем репликацию RSV. Особенно предпочтительным было бы получение лекарственных средств, подавляющих репликацию RSV, которые можно было бы вводить перорально.

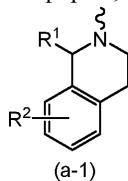
Соединения, действующие против RSV, раскрыты в WO-2005/174079.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),



или к любой их стереохимически изомерной форме, где А представляет собой



n равняется 1;

X¹ и X² выбраны из: X¹, который представляет собой CH, и X², который представляет собой CH, или из X¹, который представляет собой N, и X², который представляет собой CH, или из X¹, который представляет собой CH, и X², который представляет собой N;

R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃;

R² представляет собой водород, галоген или C₁₋₄алкил;

R³ представляет собой галоген;

R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкил; фенил; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых индивидуально выбран из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси-группы и гидрокси-группы;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁶ представляет собой гидроксигруппу;

циано-группу;

C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилом, -(CO)-NR¹⁰R¹¹ или -O-(CO)-NR¹⁰R¹¹;

-(CO)-NR¹⁰R¹¹;

$-(\text{CO})-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^8$;
 $-(\text{CO})-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{SO}_2-\text{R}^8$;
 $-(\text{CO})$ -гетероцикл;
 $-(\text{CO})-\text{NR}^9$ -гетероцикл;
 $-\text{O}-(\text{CO})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;
 $-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{C}_{1-4}$ алкил;
 $-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил;
 $-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{O}-\text{R}^8$;
 $-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{NR}^9-\text{R}^8$;
 $-\text{NR}^9-\text{SO}_2-\text{R}^8$;
 $-\text{NR}^9-(\text{P}=\text{O})$ -ди(C_{1-4} алкил);
 $-\text{SO}_2-\text{R}^8$;
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;
 $-\text{SO}_2-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{R}^8$; или

гетероарил;

R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или $-(\text{CO})-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$;

R^8 представляет собой C_{1-4} алкил, полигалоген- C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;

каждый R^9 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила;

каждый из R^{10} и R^{11} независимо выбран из водорода; CN; C_{1-4} алкила; C_{3-6} алкенила; полигалоген- C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного C_{1-4} алкилом; или C_{1-4} алкила, замещенного гидроксид- или циано-группой;

гетероцикл представляет собой пирролидинил или оксетанил; и

гетероарил представляет собой 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазолил или тетразолил, где каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, аминогруппы и аминокарбонила;

при условии, если R^6 представляет собой $-\text{NR}^9-(\text{CO})-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, то X^1 представляет собой CH, и X^2 представляет собой CH;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

При использовании в вышеизложенных определениях:

"галоген" является общим термином для фтора, хлора, брома и йода;

" C_{1-4} алкил" обозначает насыщенные углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, такие как, например, метил, этил, пропил, бутил, 1-метилэтил, 2-метилпропил и т.п.;

" C_{1-6} алкил" включает C_{1-4} алкил и его высшие гомологи, содержащие 5 или 6 атомов углерода, такие как, например, 2-метилбутил, пентил, гексил и т.п.;

" C_{3-6} циклоалкил" является общим термином для циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила;

полигалоген- C_{1-4} алкил определен как полигалогензамещенный C_{1-4} алкил, в частности C_{1-4} алкил (определенный выше в данном документе), замещенный 2-6 атомами галогена, такой как диформетил, триформетил, триформэтил и т.п.;

$-(\text{CO})$ - или (CO) означает карбонил.

Подразумевается, что термин "соединения данного изобретения", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I), а также их соли и сольваты.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, в которой связи показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная в какой-либо конкретной конфигурации (например, R, S) при одном или нескольких атомах, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термины "соединение формулы (I)" и "промежуточные соединения синтеза формулы (I)" включают их стереоизомеры и их таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе применяются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров. Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не представляют собой энантиомеры, т.е. они не являются зеркальными отображениями друг друга. Если соединение содержит двойную связь, то заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации. Заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит двузамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут находиться в цис- или транс-конфигурации.

Термин "стереоизомеры" также включает любые ротамеры, также называемые конформационными изомерами, которые соединения формулы (I) могут образовывать.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы, Е-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры, ротамеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с точки зрения химии.

Значения всех этих терминов, т.е. энантиомеры, диастереомеры, рацематы, Е-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютную конфигурацию определяют в соответствии с системой Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме указывается как R или как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. относится к содержанию менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, в частности менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других стереоизомеров. Таким образом, если соединение формулы (I), например, указано как (R), то это означает, что соединение практически не содержит (S)-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как E, то это означает, что соединение практически не содержит Z-изомера; если соединение формулы (I), например, указано как цис-, то это означает, что соединение практически не содержит транс-изомера.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в их таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны в вышеприведенной формуле (I), включены в объем настоящего изобретения.

Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерной, так и в таутомерной форме.

Атропизомеры (или атропоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые имеют конкретную пространственную конфигурацию, образованную в результате ограниченного вращения вокруг одинарной связи вследствие значительного стерического затруднения. Предполагается, что все атропизомерные формы соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, приведенные выше в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые соединения формулы (I) способны образовывать. Данные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки основной формы с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламная, салициловая, п-аминосалициловая, палмовая и подобные кислоты.

И наоборот, указанные формы солей можно превращать путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I) могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах. Термин "сольват" применяется в данном документе для обозначения ассоциации молекул, включающей соединение по настоящему изобретению и одну или несколько молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например воды или этанола. Термин "гидрат" используется, если указанным растворителем является вода.

Во избежание неоднозначности толкования, соединения формулы (I) могут содержать указанные атомы в любой из их природных или искусственных изотопных форм. В этом отношении можно упомянуть такие варианты осуществления данного изобретения, в которых (а) соединение формулы (I) не обогащено или мечено изотопами какого-либо атома соединения, и (b) соединение формулы (I) обогащено или мечено изотопом(ами) какого-либо атома соединения. Соединения формулы (I), которые обогащены или мечены изотопами (в отношении одного или нескольких атомов соединения), т.е. одним или несколькими стабильными изотопами, включают, например, соединения формулы (I), обогащенные или меченные изотопами одного или нескольких атомов, такими как дейтерий, ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}O и т.п.

Первая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где X^1 представляет собой CN и X^2 представляет собой CN .

Вторая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где X^1 представляет собой N , а X^2 представляет собой CN , или X^1 представляет собой CN , а X^2 представляет собой N .

Третья группа соединений представляет собой соединения формулы (I), где радикал A соответствует формуле (a-1).

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой гидрокси-группу.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой циано-группу.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный гидрокси-группой, $-(CO)-NR^{10}R^{11}$ или $-O-(CO)-NR^{10}R^{11}$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-(CO)-NR^{10}R^{11}$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-(CO)-NR^9-SO_2-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-(CO)-NR^9-(CO)-SO_2-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-(CO)$ -гетероцикл.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-(CO)-NR^9$ -гетероцикл.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-O-(CO)-NR^{10}R^{11}$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-NR^9-(CO)-C_{1-4}$ алкил.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-NR^9-(CO)-C_{3-6}$ циклоалкил.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-NR^9-(CO)-O-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $NR^9-(CO)-NR^9-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-NR^9-SO_2-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-NR^9-(P=O)$ -ди(C_{1-4} алкил).

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-SO_2-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-SO_2-NR^{10}R^{11}$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой $-SO_2-NR^9-(CO)-R^8$.

Другой группой соединений являются соединения формулы (I), где R^6 представляет собой гетероарил.

Соединениями формулы (I), которые представляют интерес, являются такие соединения формулы (I), где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

a) A представляет собой радикал формулы (a-1); или

c) R^1 представляет собой метил; или

d) R^2 представляет собой водород; или

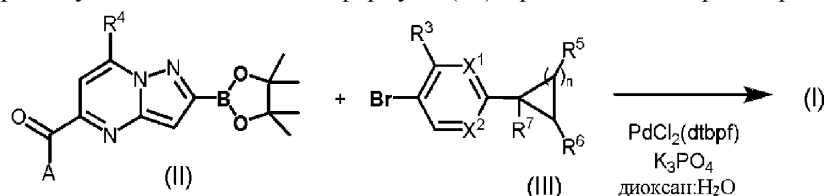
e) R^3 представляет собой фтор; или

f) R^4 представляет собой циклопропил;

g) R^4 представляет собой фенил;

h) $n=1$.

Соединения формулы (I), как правило, можно получать реакцией промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III) в реакционно-инертном растворителе.



описаны в экспериментальной части в виде общих способов получения и конкретных рабочих примеров.

Соединения формулы (I) можно, кроме того, получать путем превращения соединений формулы (I) друг в друга согласно известным из уровня техники реакциям преобразования групп.

Исходные вещества и некоторые промежуточные соединения являются известными соединениями, и их можно приобрести или получить согласно традиционным процедурам реакций, как правило, известным из уровня техники.

Соединения формулы (I), полученные в описанных выше способах, можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Эти соединения формулы (I), получаемые в рацемической форме, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют, используя щелочь. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если требуется определенный стереоизомер, то предпочтительно указанное соединение синтезировать с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно используют энантиомерно чистые исходные вещества.

Соединения формулы (I) проявляют противовирусные свойства. Вирусные инфекции, которые можно лечить, применяя соединения и способы настоящего изобретения, включают инфекции, вызванные орто- и парамиксовирусами и, в частности, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) человека и крупного рогатого скота. Ряд соединений данного изобретения, кроме того, действуют против мутантных штаммов RSV. Кроме того, многие из соединений данного изобретения демонстрируют благоприятный фармакокинетический профиль и привлекательны своими свойствами биодоступности, включая приемлемый период полувыведения, AUC и пиковые значения, а также отсутствием неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое начало действия и удерживание в тканях.

Противовирусное действие *in vitro* соединений настоящего изобретения, направленное против RSV, проверяли с помощью испытания, которое описано в экспериментальной части описания, и его также можно продемонстрировать путем анализа на снижение урожая вируса. Противовирусное действие *in vivo* соединений настоящего изобретения, направленное против RSV, можно продемонстрировать на исследовательской модели, используя хлопковых хомяков, как описано у Wyde и соавт. в *Antiviral Research*, 38, стр. 31-42(1998).

Кроме того, в настоящем изобретении предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Также предусматриваются фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый носитель, терапевтически активное количество соединения формулы (I) и другое противовирусное средство, в частности соединение, ингибирующее RSV.

С целью получения фармацевтических композиций данного изобретения эффективное количество конкретного соединения в форме соли присоединения основания или кислоты в качестве активного начала объединяют в однородной смеси с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем, причем носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, необходимой для введения. Данные фармацевтические композиции находятся предпочтительно в стандартной лекарственной форме, предпочтительно пригодной для перорального введения, ректального введения, чрескожного введения или парентеральной инъекции.

Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любой из обычных жидких фармацевтических носителей, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердых фармацевтических носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее удобную пероральную стандартную лекарственную форму, и в таком случае, разумеется, применяют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентеральных инъекций фармацевтический носитель в основном будет содержать стерильную воду, хотя с целью улучшения растворимости активного начала могут быть включены и другие ингредиенты. Растворы для инъекций могут быть получены, например, с применением фармацевтического носителя, содержащего физиологический раствор, раствор глюкозы или их смесь. Суспензии для инъекций также могут быть получены с применением подходящих жидких носителей, суспендирующих средств и т.п. В композициях, приемлемых для чрескожного введения, фармацевтический носитель может необязательно содержать средство, повышающее проницаемость, и/или приемлемое смачивающее средство, необязательно объединенные с приемлемыми добавками в малых количествах, которые не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Упомянутые добавки могут быть выбраны с целью способствования введению активного ингредиента в кожу и/или для облегчения получения требуемых композиций. Данные композиции для местного применения можно вводить различными путями, например в виде трансдермального пластыря, точечного нанесения или мази. Соли присоединения соединений формулы (I) вследствие их повышенной растворимости в воде по сравнению с соответствующей формой основания являются более приемлемыми при получении водных композиций.

Особенно преимущественным является составление фармацевтических композиций по настоящему изобретению в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозирования.

"Стандартная лекарственная форма", используемая в данном документе, означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве стандартных доз, при этом каждая единица содержит предварительно определенное количество активного начала, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

В случае перорального введения фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут принимать форму твердых лекарственных форм, например таблеток (как в форме для проглатывания целиком, так и в жевательной форме), капсул или гелевых капсул, полученных традиционными способами с применением фармацевтически приемлемых формообразующих и носителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза и т.п.), наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, фосфат кальция и т.п.), смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк, диоксид кремния и т.п.), разрыхлители (например, картофельный крахмал, крахмалгликолят натрия и т.п.), смазывающие средства (например, лаурилсульфат натрия) и т.п. Такие таблетки также могут иметь покрытие, полученное способами, общеизвестными из уровня техники.

Жидкие препараты для перорального введения, например, могут принимать форму растворов, сиропов или суспензий, или могут быть составлены в виде сухого продукта для смешивания перед употреблением с водой и/или другим подходящим жидким носителем. Такие жидкие препараты могут быть получены традиционными способами, необязательно с другими фармацевтически приемлемыми добавками, такими как суспендирующие средства (например, сироп сорбита, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгаторы (например, лецитин или аравийская камедь), неводные носители (например, миндальное масло, жирные сложные эфиры или этиловый спирт), подсластители, ароматизаторы, маскирующие средства и консерванты (например, метилил-пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновая кислота).

Фармацевтически приемлемые подсластители, пригодные для фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель на основе дигидрохалкона, монеллин, стевиозид, сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза) или предпочтительно сахарин, натрия сахарин или кальция сахарин, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный сироп глюкозы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители обычно применяют в низких концентрациях. Например, в случае натрия сахарина указанная концентрация может составлять от примерно 0,04 до 0,1% (вес/объем) от конечного состава. Объемный подсластитель можно эффективно применять при более высоких значениях концентраций от примерно 10 до примерно 35%, предпочтительно от примерно 10 до 15% (вес/объем).

Фармацевтически приемлемые ароматизаторы, которые могут маскировать ингредиенты с горьким вкусом в составах с низкой дозировкой, предпочтительно представляют собой фруктовые ароматизаторы, такие как черешневый, малиновый, черносмородиновый или клубничный ароматизаторы. Комбинация двух ароматизаторов может обеспечивать весьма высокие результаты. В составах с высокой дозировкой могут потребоваться более сильные фармацевтически приемлемые ароматизаторы, такие как Caramel Chocolate, Mint Cool, Fantasy и т.п. Содержание каждого ароматизатора в конечной композиции может составлять от примерно 0,05 до 1% (вес/объем). Преимущественно применяют комбинации указанных сильных ароматизаторов. Предпочтительно применяют ароматизатор, который не претерпевает каких-либо изменений или потери вкуса и/или цвета в условиях составления препарата.

Соединения формулы (I) можно составлять для парентерального введения путем инъекции, предпочтительно внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной внутривенной инфузии. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например в ампулах или многодозовых контейнерах, включая добавленный консервант. Они могут принимать различные формы, такие как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах-носителях, и могут содержать средства для составления, такие как изотонирующие, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно активный ингредиент может быть представлен в порошкообразной форме для смешивания перед употреблением с подходящей средой-носителем, например стерильной апиrogenной водой.

Соединения формулы (I) также могут быть составлены в композиции для ректального применения, такие как суппозитории или удерживающие клизмы, например, содержащие традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао и/или другие глицериды.

В целом, предполагают, что суточное количество, эффективное против вируса, будет составлять от 0,01 до 500 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела. Может оказаться целесообразным вводить требуемую дозу в виде двух, трех, четырех или более частей дозы через соответ-

ствующие интервалы в течение суток. Указанные части дозы могут состояться в виде единичных лекарственных форм, например, содержащих от 1 до 1000 мг, и в частности от 5 до 200 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, массы, пола, степени нарушения и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что общеизвестно специалистам в данной области техники. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергнутого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение по настоящему изобретению. Диапазоны эффективного суточного количества, приведенные выше в данном документе, следовательно, являются лишь рекомендательными.

Кроме того, в качестве лекарственного препарата можно применять комбинацию другого противовирусного лекарственного средства и соединения формулы (I). Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) соединение формулы (I) и (b) другое противовирусное соединение, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения при противовирусной терапии. Различные лекарственные средства можно объединять в один препарат вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Например, соединения по настоящему изобретению можно объединять с интерфероном-бета или фактором некроза опухоли альфа для лечения или предупреждения RSV-инфекций. Другими противовирусными соединениями (b), подлежащими объединению с соединением формулы (I) для применения в лечении инфекции RSV, являются ингибиторы слияния RSV или ингибиторы полимеразы RSV. Конкретными противовирусными соединениями, предназначенными для объединения с любым из соединений формулы (I), которые являются применимыми в лечении RSV-инфекции, являются ингибирующие RSV соединения, выбранные из рибавирина, люмицитабина, пресатовира, ALX-0171, MDT-637, BTA-9881, BMS-433771, YM-543403, A-60444, TMC-353121, RFI-641, CL-387626, MBX-300, 3-(5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-бензимидазол-2-ил)метил-1-циклопропил-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она, 3-[[7-хлор-3-(2-этилсульфонилэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил]метил]-1-циклопропилимидазо[4,5-с]пиридин-2-она и 3-(5-хлор-1-[3-(метилсульфонил)пропил]-1H-индол-2-ил)метил-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,3-дигидро-2H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она.

Настоящее изобретение далее в данном документе будет проиллюстрировано со ссылкой на следующие неограничивающие примеры.

Экспериментальная часть.

А. Сокращения.

микроволн.	под действием микроволнового излучения
AcCl	ацетилхлорид
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
br	широкий
cataCXium® A	ди(1-адамантил)- <i>n</i> -бутилфосфин CAS [321921-71-5]
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол CAS [530-62-1]
d	дублет
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен CAS [6674-22-2]
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид

DMSO	диметилсульфоксид
DPPA	дифенилфосфорилазид CAS [26386-88-9]
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
HATU	1-[бис (диметиламино) метиле]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний-3-оксида гексафторфосфат CAS [148893-10-1]
HMDS	гексаметилдисилазан CAS [999-97-3]
<i>i</i> -PrNH ₂	изопропиламин
<i>i</i> -PrOH	изопропиловый спирт
m	мультиплет
масса/заряд	отношение массы к заряду
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин.	минута(минуты)
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид CAS [128-08-5]
NFSI	<i>N</i> -фторбензолсульфонимид CAS [133745-75-2]
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
o/n	в течение ночи
P(<i>o</i> -tol) ₃	три(<i>o</i> -толил)фосфин CAS [6163-58-2]
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II) CAS [3375-31-3]
PdCl ₂ (dppf).DCM	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном CAS [95464-05-4]
PdCl ₂ (dtbpf)	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) CAS [95408-45-0]
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) CAS [51364-51-3]
м.д.	части на миллион
q	квартет
quin	квинтуплет
Rh ₂ (OPiv) ₄	триметилацетат родия(II), димер CAS [62728-88-5]
к. т.	комнатная температура
s	синглет
sext	секступлет
t	триплет
TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBDMSCl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид CAS [18162-48-6]
<i>t</i> -BuNO	<i>трет</i> -бутилнитрит CAS [540-80-7]
<i>t</i> -BuOH	<i>трет</i> -бутиловый спирт
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TFA	трифторуксусная кислота CAS [76-05-1]
TFAA	трифторуксусный ангидрид CAS [407-25-0]
THF	тетрагидрофуран
TREAT-HF	триэтиламина тригидрофторид CAS [73602-61-6]
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил CAS [564 483-18-7]
Δ	нагрев

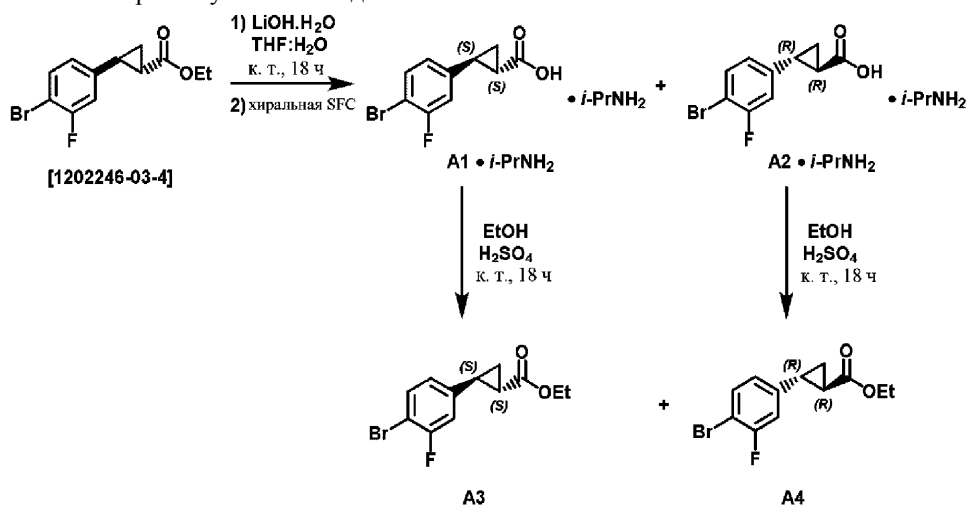
Стереохимическую конфигурацию для некоторых соединений обозначали как R* или S* (или *R или *S), если абсолютная стереохимическая конфигурация не определена, хотя само соединение выделяли в виде отдельного стереоизомера, и оно является энантимерно чистым.

В. Синтез соединений.

В.1. Получение соединений формулы (I) с n=1.

В.1.1. Синтез промежуточных соединений.

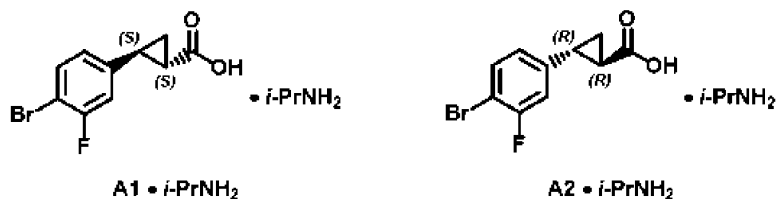
В.1.1.1. Синтез промежуточных соединений A3 и A4.



Промежуточные соединения A1·*i*-PrNH₂ и A2·*i*-PrNH₂.

A1. *i*-PrNH₂: (1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота; соль пропан-2-амина.

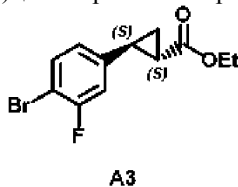
A2. *i*-PrNH₂: (1R,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота; соль пропан-2-амина.



Смесь этил 2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилата [1202246-03-4] (184 г, 639 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (80,5 г, 1,92 моль) в ТГФ (1,6 л) и H₂O (800 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли соляной раствор и 3М водный раствор HCl (~1 л) до тех пор, пока pH не становился кислотным, и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Смесь очищали с помощью хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (неподвижная фаза: Chiralpak IC 5 мкм 250*50 мм, подвижная фаза: 85% CO₂, 15% (50:50 MeOH-PrOH (+1% *i*-PrNH₂))), получая промежуточные соединения A2·*i*-PrNH₂ (90,2 г, 44%) и A1·*i*-PrNH₂ (96,0 г, 47%).

Промежуточное соединение A3.

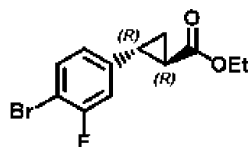
Этил-(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



Серную кислоту (83,0 мл, 1,56 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения A1·*i*-PrNH₂ (96,0 г, 302 ммоль) в EtOH (1 л) (экзотермическая реакция). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, воду и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A3 (91,1 г, 99%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение A4.

Этил (1R,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

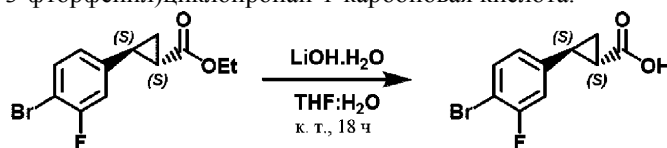


A4

Серную кислоту (0,86 мл, 16,2 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения A2.i-PrNH₂ (1,00 г, 3,14 ммоль) в EtOH (12 л) (экзотермическая реакция). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли воду, насыщенный водный раствор NaHCO₃ и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A4 (850 мг, 94%) в виде желтого масла.

В.1.1.2. Синтез промежуточного соединения A1.

(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



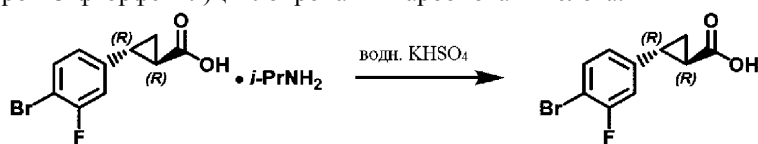
A3

A1

К раствору промежуточного соединения A3 (1,00 г, 3,31 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (833 мг, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A1 (950 мг, колич., чистота 92%).

В.1.1.3. Синтез промежуточного соединения A2.

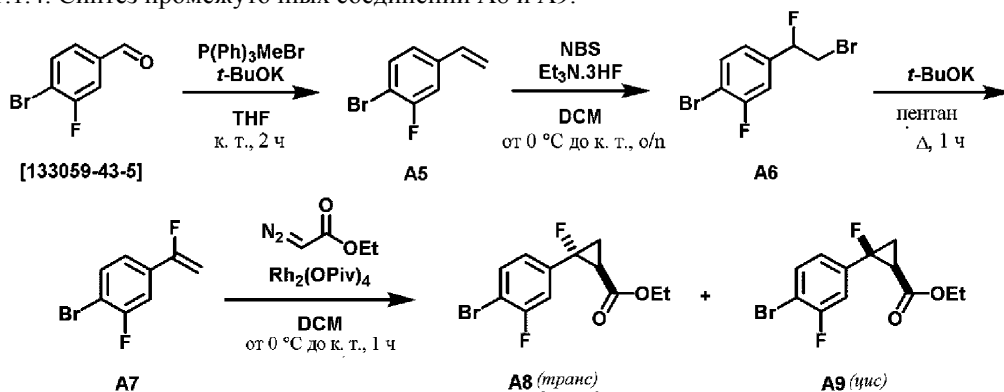
(1R,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

A2 · i-PrNH₂

A2

Промежуточное соединение A2.i-PrNH₂ промывали 10% водным раствором KHSO₄, получая промежуточное соединение A2.

В.1.1.4. Синтез промежуточных соединений A8 и A9.



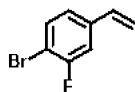
A7

A8 (транс)

A9 (цис)

Промежуточное соединение A5.

1-Бром-4-этилен-2-фторбензол.



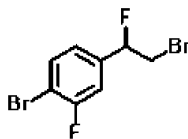
A5

4-Бром-3-фторбензальдегид [133059-43-5] (1,00 г, 4,93 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (7 мл) в атмосфере аргона. Добавляли метилтрифенилфосфонийбромид (1,90 г, 5,32 ммоль) и трет-бутоксид калия (608 мг, 5,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и концентрировали при пониженном давлении. Водную фазу эк-

рагировали, используя DCM. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, подвижная фаза: петролейный эфир), получая промежуточное соединение A5 (714 мг, 72%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение A6.

1-Бром-4-(2-бром-1-фторэтил)-2-фторбензол.

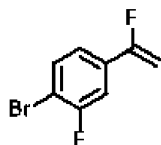


A6

Промежуточное соединение A5 (6,39 г, 31,8 ммоль) растворяли в безводном DCM (27 мл) и раствор охлаждали до 0°C . Вносили NBS (6,22 г, 35,0 ммоль) и с помощью шприцевого насоса добавляли раствор TREAT-HF (7,8 мл, 47,9 ммоль) в DCM (16 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и оставляли нагреваться до к.т. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в ледяную воду (500 мл) и добавляли 20% водный раствор аммиака до тех пор, пока pH не стал слегка щелочным. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (4 раза). Объединенные органические экстракты промывали 0,1 н. водным раствором HCl (дважды) и 5%-ным водным раствором NaHCO_3 (дважды), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали в вакууме. Неочищенную смесь очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, подвижная фаза: пентан), получая промежуточное соединение A6 (3,61 г, 38%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение A7.

1-Бром-2-фтор-4-(1-фторэтил)бензол.



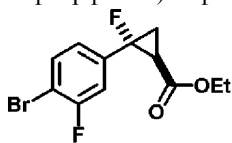
A7

Промежуточное соединение A6 (1,17 г, 3,90 ммоль) растворяли в пентане (24 мл). Добавляли трет-бутоксид калия (875 мг, 7,80 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь выливали в смесь воды со льдом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали пентаном. Объединенные органические экстракты промывали 5% водным раствором NaHCO_3 , 0,05 н. водным раствором HCl и водой, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Смесь фильтровали через силикагель, элюируя пентаном и получая промежуточное соединение A7 (690 мг, 81%) в виде бесцветного масла.

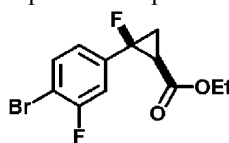
Промежуточные соединения A8 и A9.

A8. Этил транс-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-фторциклопропан-1-карбоксилат.

A9. Этил-цис-2-(4-бром-3-фторфенил)-2-фторциклопропан-1-карбоксилат.



A8 (транс)

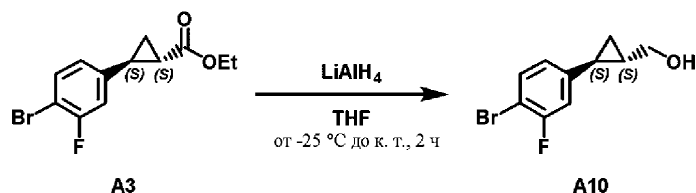


A9 (цис)

Раствор промежуточного соединения A7 (82,3 мг, 0,38 ммоль) в безводном DCM (1 мл) и в атмосфере аргона охлаждали до 0°C . Вносили триметилацетат родия(II), димер (4,50 мг, 7,50 мкмоль) и с помощью шприцевого насоса добавляли раствор этилдиазоацетата (раствор, содержащий массовую долю 11% DCM, 65,2 мг, 0,56 ммоль) в безводном DCM (1 мл) со скоростью 8 мл/ч. По завершении введения добавок реакционную смесь перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в тех же условиях добавляли раствор этилдиазоацетата (раствор, содержащий массовую долю 11% DCM, 65,2 мг, 0,56 ммоль) в безводном DCM (1 мл). По завершении введения добавки реакционную смесь перемешивали еще 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, градиент подвижной фазы: петролейный эфир/DCM от 80:20 до 70:30), получая промежуточное соединение A8 (57 мг, 50%) и A9 (44 мг, 37%) в виде бесцветных масел.

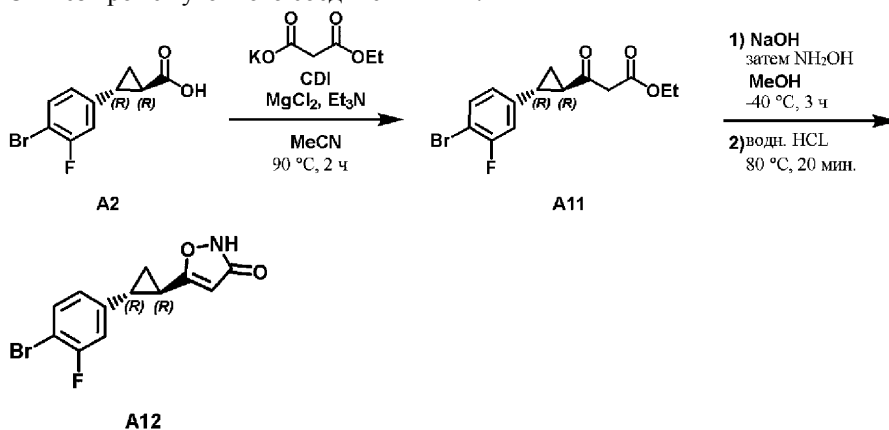
В.1.1.5. Синтез промежуточного соединения A10.

[(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]метанол.



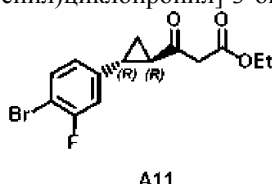
Литийалюминийгидрид (1,0 М в THF, 1,59 мл, 1,59 ммоль) вносили в раствор промежуточного соединения A3 (400 мг, 1,32 ммоль) в безводном THF (8 мл) при -25°C и в атмосфере азота. Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли 10%-ный водный раствор NaOH. Полученную смесь нагревали до к.т. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 80:20), получая промежуточное соединение A10 (167 г, 51%).

В. 1.1.6. Синтез промежуточного соединения A12.



Промежуточное соединение A11.

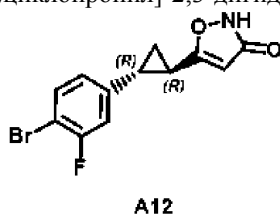
Этил 3-[(1R,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]-3-оксопропаноат.



Смесь промежуточного соединения A2 (1,00 г, 3,86 ммоль) и CDI (688 мг, 4,25 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Эту смесь добавляли к смеси этилмалоната калия (1,31 г, 7,72 ммоль), хлорида магния (919 мг, 9,65 ммоль) и Et₃N (1,60 мл, 11,5 ммоль) в MeCN (10 мл), которую перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и фильтровали через слой Celite®. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г Grace®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30), получая промежуточное соединение A11 (1 г, 79%) в виде белого порошка.

Промежуточное соединение A12.

5-[(1R,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]-2,3-дигидро-1,2-оксазол-3-он.

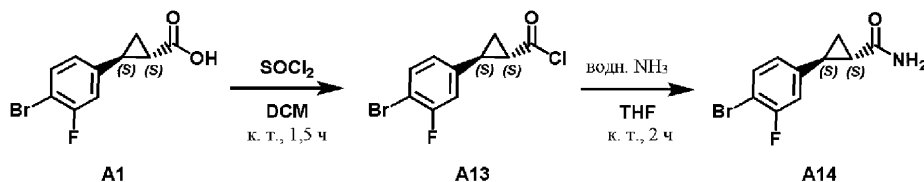


Гидроксид натрия (1,0 М в H₂O, 3,10 мл, 3,10 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения A11 (1,00 г, 3,04 ммоль) в MeOH (28 мл) при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. Медленно добавляли гидроксиламин (50 мас.% в H₂O, 186 мкл, 3,04 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 3 ч. Добавляли соляную кислоту

(37% в H₂O, 7,60 мл, 91,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 мин. Растворитель (MeOH) выпаривали в вакууме и остаток разбавляли DCM и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г Grace®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 30:70), получая промежуточное соединение A12 (272 мг, 30%) в виде белого порошка.

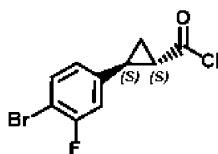
В.1.1.7. Синтез промежуточного соединения A14.

Способ А.



Промежуточное соединение A13.

(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонилхлорид.

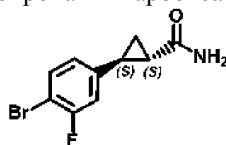


A13

В раствор промежуточного соединения A1 (533 мг, 1,85 ммоль, чистота 90%) в DCM (18 мл) вносили тионилхлорид (0,27 мл, 3,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Смесь выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A13 (514 мг, колич.).

Промежуточное соединение A14.

(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.

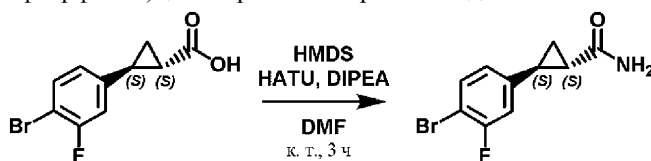


A14

К раствору промежуточного соединения A13 (514 мг, 1,85 ммоль) в THF (18,0 мл) добавляли аммиак (28% в H₂O, 18 мл, 266 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли соляной раствор, 3,0 М водный раствор NaOH и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A14 (440 мг, 74%, чистота 80%).

Способ В.

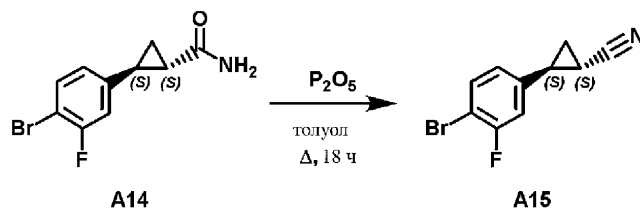
(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



HATU (3,74 г, 9,84 ммоль) добавляли порциями к смеси промежуточного соединения A1 (1,70 г, 6,56 ммоль), HMDS (13,9 мл, 65,6 ммоль) и DIPEA (2,26 мл, 13,1 ммоль) в DMF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), подвижная фаза: DCM/MeOH 98:2), получая промежуточное соединение A14 (2,9 г, колич., чистота 59%) в виде смолы.

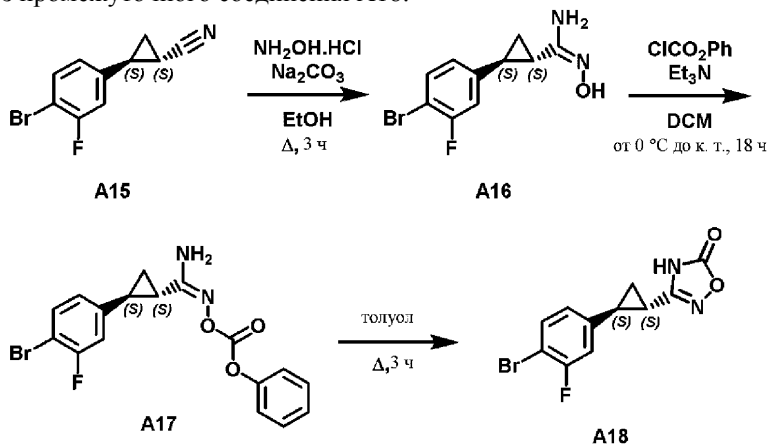
В.1.1.8. Синтез промежуточного соединения A15.

(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил.



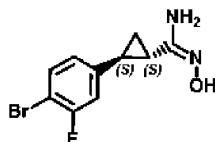
В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение A14 (440 мг, 1,36 ммоль, чистота 80%), безводный толуол (13 мл) и пентоксид фосфора (0,97 г, 6,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 , разбавляли EtOAc и отфильтровывали. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали раствором EtOAc и MeOH (9:1) (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 70:30), получая промежуточное соединение A15 (185 мг, 55%).

В.1.1.9. Синтез промежуточного соединения A18.



Промежуточное соединение A16.

(E)-(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-N'-гидроксициклопроп-1-карбоксимидаид.

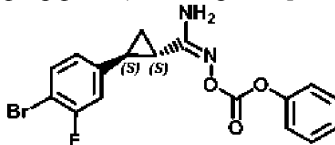


A16

К суспензии промежуточного соединения A15 (300 мг, 1,25 ммоль) и карбоната натрия (530 мг, 5,00 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли гидроксиламина гидрохлорид (261 мг, 3,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение A16 (332 г, 97%).

Промежуточное соединение A17.

(E)-{Амино[(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]метилен}аминофенилкарбонат.

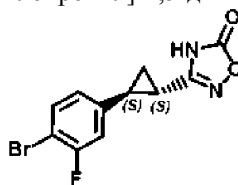


A17

Фенилхлорформиат (228 мкл, 1,82 ммоль) вносили в смесь промежуточного соединения A16 (332 мг, 1,22 ммоль) и Et_3N (507 мкл, 3,65 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 70:30), получая промежуточное соединение A17 (347 мг, 73%).

Промежуточное соединение A18.

3-[(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-он.

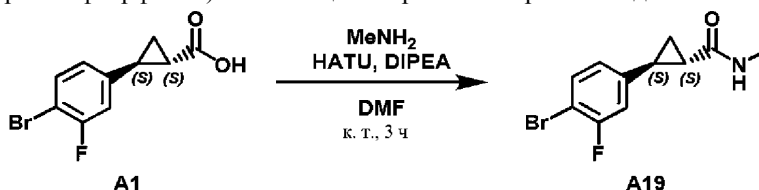


A18

В герметичной пробирке раствор промежуточного соединения A17 (347 мг, 0,88 ммоль) в безводном толуоле (10 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя DCM. Осадок отфильтровывали и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение A18 (140 мг, 53%) в виде твердого вещества белого цвета.

В.1.1.10. Синтез промежуточного соединения A19.

(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид.

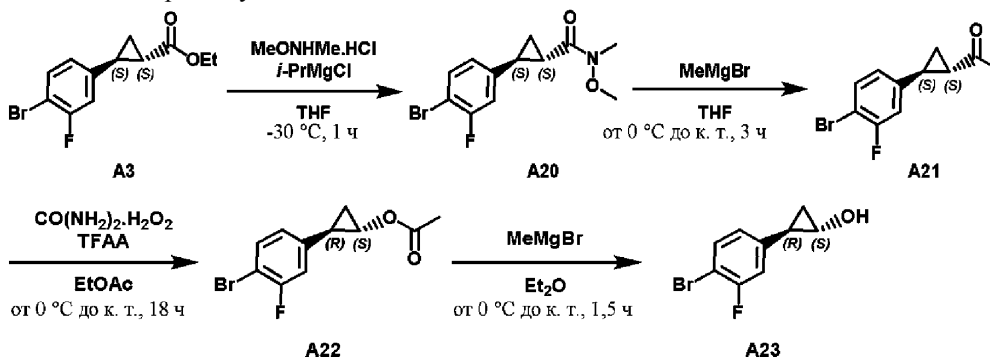


A1

A19

HATU (1,89 г, 4,98 ммоль) добавляли порциями к смеси промежуточного соединения A1 (860 мг, 3,32 ммоль), метиламина (2,0 М в THF, 16,6 мл, 33,2 ммоль) и DIPEA (1,14 мл, 6,64 ммоль) в DMF (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли соляной раствор и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolve™, сухая загрузка (SiOH), подвижная фаза: DCM/MeOH 98:2), получая промежуточное соединение A19 (1,00 г, колич., чистота 90%) в виде твердого вещества белого цвета.

В.1.1.11. Синтез промежуточного соединения A23.



A3

A20

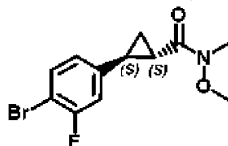
A21

A22

A23

Промежуточное соединение A20.

(1S,2S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-N-метокси-N-метилциклопропан-1-карбоксамид.



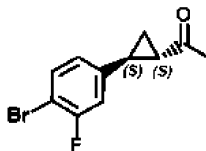
A20

В атмосфере азота смесь промежуточного соединения A3 (60 мг, 0,20 ммоль) и N, O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (58,1 мг, 0,60 ммоль) перемешивали при -30°C.

Добавляли изопропилмагнийхлорид (2,0 М в THF, 0,60 мл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением 1 н. водного раствора HCl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A20 (58 мг, 97%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение A21.

1-[(1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил]этан-1-он.

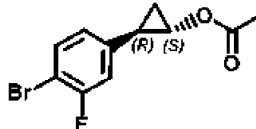


A21

В атмосфере азота к раствору промежуточного соединения A20 (3,00 г, 9,93 ммоль) в THF (12 мл) при 0°C добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в Et₂O, 6,62 мл, 19,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакцию гасили водным раствором NH₄Cl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A21 (2,55 г, колич.) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение A22.

(1S,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропилацетат.

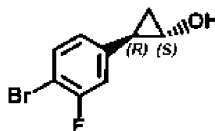


A22

Трифторуксусный ангидрид (5,31 мл, 38,2 ммоль) добавляли по каплям к смеси промежуточного соединения A21 (2,55 г, 9,92 ммоль) и пероксида карбамида [124-43-6] (3,59 г, 38,2 ммоль) в EtOAc (27 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакцию гасили водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и органическую фазу промывали водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 60:40), получая промежуточное соединение A22 (1,83 г, 67%).

Промежуточное соединение A23.

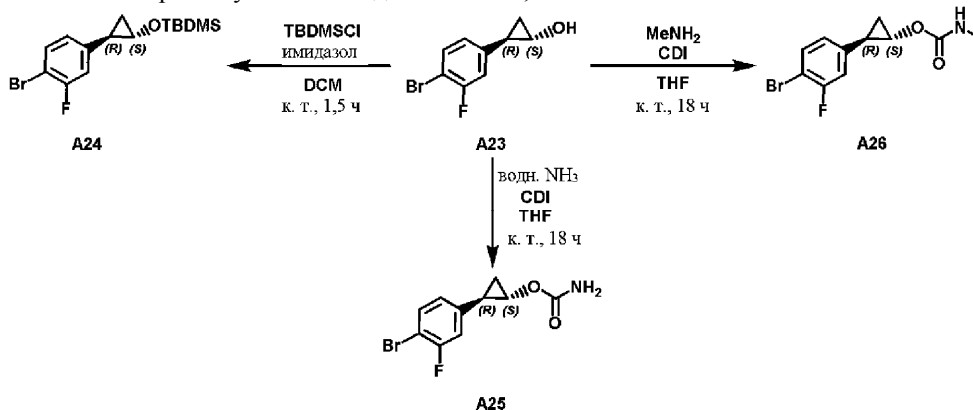
(1S,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-ол.



A23

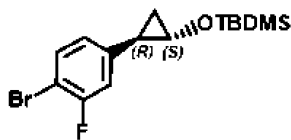
К раствору промежуточного соединения A22 (1,00 г, 3,66 ммоль) в Et₂O (20 мл) при 0°C добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в Et₂O, 2,44 мл, 7,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакцию гасили, добавляя по каплям 10%-ный водный раствор NH₄Cl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 50:50), получая промежуточное соединение A23 (600 мг, 71%).

В.1.1.12. Синтез промежуточных соединений A24, A25 и A26.



Промежуточное соединение A24.

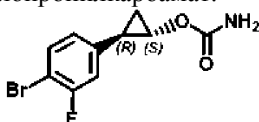
[(1S,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропокси](трет-бутил)диметилсилан.

**A24**

Трет-бутилдиметилсилил хлорид (73,1 мг, 0,49 ммоль) и имидазол (51,9 мг, 0,76 ммоль) вносили в раствор промежуточного соединения A23 (80,0 мг, 0,35 ммоль) в DCM (4,3 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении, получая промежуточное соединение A24 (120 мг, колич.).

Промежуточное соединение A25.

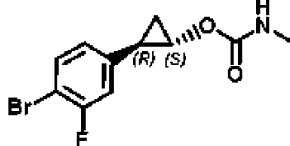
(1S,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропилкарбамат.

**A25**

В закрытой пробирке к раствору промежуточного соединения A23 (100 мг, 433 мкмоль) в безводном THF (1,6 мл) добавляли CDI (140 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H_2O , 1,6 мл, 23,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolvTM, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 50:50), получая промежуточное соединение A25 (78 г, 66%).

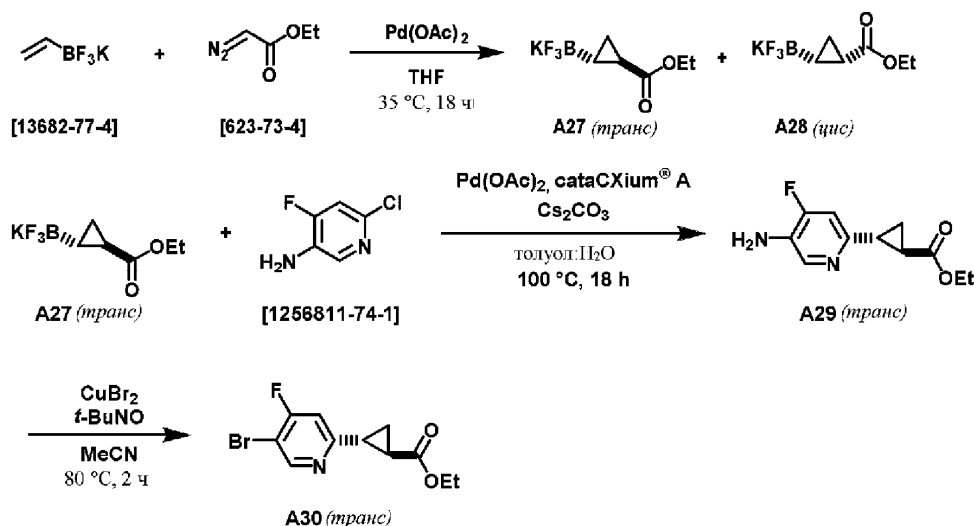
Промежуточное соединение A26.

(1S,2R)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропил-N-метилкарбамат.

**A26**

В закрытой пробирке к раствору промежуточного соединения A23 (100 мг, 433 мкмоль) в безводном THF (1,6 мл) добавляли CDI (140 мг, 0,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли метиламин (2,0 М в THF, 1,10 мл, 2,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolvTM, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 50:50), получая промежуточное соединение A26 (115 мг, 92%).

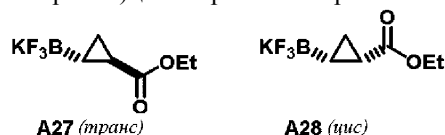
В.1.1.13. Синтез промежуточного соединения A30.



Промежуточные соединения A27 и A28.

A27. Этил-транс-2-(трифтор- λ^4 -боранил)циклопропан-1-карбоксилат калия.

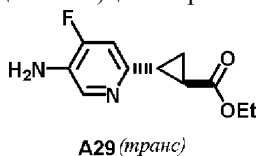
A28. Этил-цис-2-(трифтор- λ^4 -боранил)циклопропан-1-карбоксилат калия.



Винилтрифторборат калия [13682-77-4] (2,00 г, 14,9 ммоль) растворяли в THF (20,5 мл). Добавляли ацетат палладия (33,5 мг, 149 мкмоль). Смесь перемешивали при 35°C и с помощью шприцевого насоса за 4 ч. добавляли раствор этилдиазоацетата [623-73-4] (2,0 мл, 16,4 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и разбавляли гептаном. Смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Смолу кристаллизовали из ацетона (20 мл) при -18°C, твердое вещество отфильтровывали, получая промежуточное соединение A28 (цис.транс 80:20) (520 мг, 16%) в виде твердого вещества серого цвета. Фильтрат обрабатывали активированным углем, отфильтровывали и концентрировали досуха. Продукт растворяли в EtOH (20 мл) при 50°C и смолистый продукт отфильтровывали, получая промежуточное соединение A27 (цис.транс 14:86) (1,83 г, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение A29.

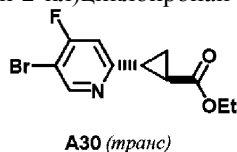
Этил-транс-2-(5-амино-4-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат.



К смеси cataCXium ® A (147 мг, 409 мкмоль), промежуточного соединения A27 (751 мг, 3,41 ммоль), 6-хлор-4-фторпиридин-3-амин [1256811-74-1] (250 мг, 1,71 ммоль) и ацетата палладия (61,3 мг, 273 мкмоль) в толуоле (19 мл) и H₂O (1,9 мл) в атмосфере азота добавляли карбонат цезия (1,67 г, 5,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 20:80), получая промежуточное соединение A29 (77 мг, 20%).

Промежуточное соединение A30.

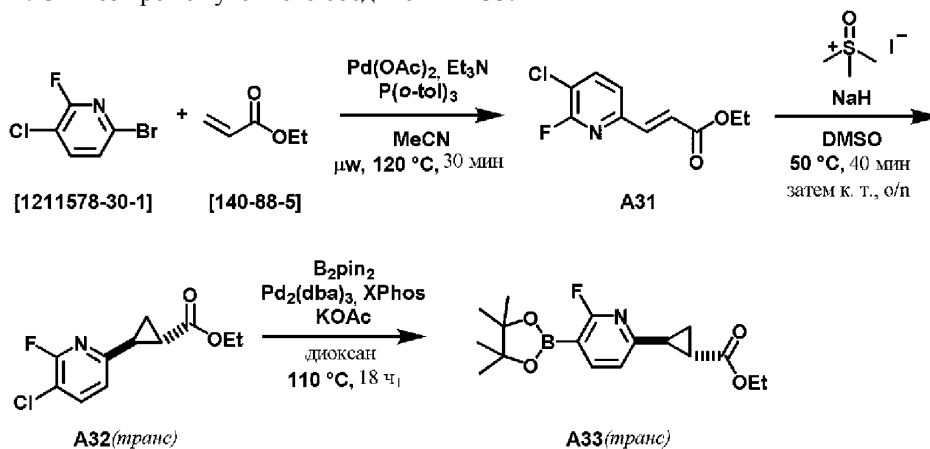
Этил-транс-2-(5-бром-4-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения A29 (103 мг, 459 мкмоль), бромид меди(II) (123 мг, 0,55 ммоль) и трет-бутилнитрита (82,0 мкл, 689 мкмоль) в MeCN (6 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помо-

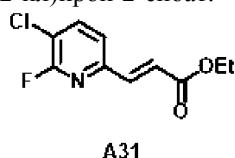
стью EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение A30 (84 мг, 63%).

В.1.1.14. Синтез промежуточного соединения A33.



Промежуточное соединение A31.

Этил-(2E)-3-(5-хлор-6-фторпиридин-2-ил)проп-2-еноат.

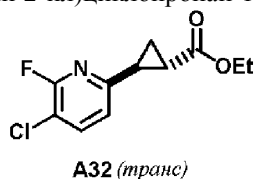


Реакцию проводили двумя партиями по 500 мг 6-бром-3-хлор-2-фторпиридина [1211578-30-1], которые объединяли при обработке и очистке.

Смесь 6-бром-3-хлор-2-фторпиридина [1211578-30-1] (500 мг, 2,38 ммоль), этилакрилата [140-88-5] (1,55 мл, 14,3 ммоль), ацетата палладия (53,3 мг, 0,24 ммоль), три(о-толил)фосфина (145 мг, 475 мкмоль) и Et_3N (2,0 мл, 14,3 ммоль) в MeCN (8,4 мл) нагревали при 120°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Две партии объединяли и растворитель выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 80:20), получая промежуточное соединение A31 (972 мг, 89%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение A32.

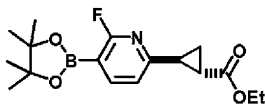
Этил-транс-2-(5-хлор-6-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат.



В атмосфере азота при к.т. в круглодонную колбу загружали гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 111 мг, 2,78 ммоль). Вносили DMSO (10 мл). Порциями добавляли йодид триметилсульфония (706 мг, 3,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 40 мин и охлаждали до к.т. Раствор промежуточного соединения A31 (491 мг, 2,14 ммоль) в DMSO (7 мл) добавляли в течение 30 сек. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили, по каплям добавляя воду. Смесь охлаждали. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и EtOAc. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 90:10). Остаток (232 мг) очищали с помощью обращенной фазы (сферическая C18, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкости (MeCN), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3) / MeCN от 40:60 до 10:90), получая 143 мг. Остаток очищали с помощью нехиральной сверхкритической флюидной хроматографии (неподвижная фаза: Whelk 01 (S, S) 5 мкм, 250 × 21,1 мм, подвижная фаза: 96% CO_2 , 4% MeOH), получая промежуточное соединение A32 (91 мг, 17%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение A33.

Этил-транс-2-[6-фтор-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]циклопропан-1-карбоксилат



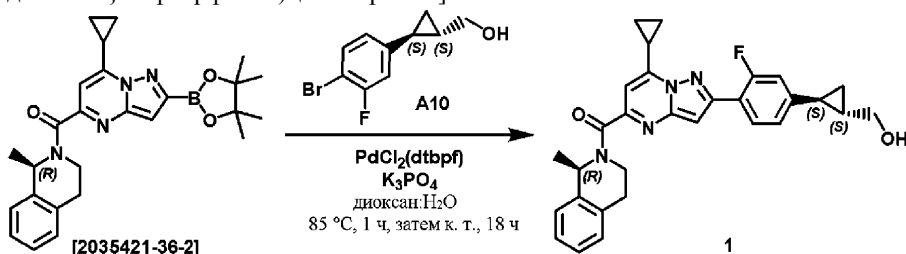
A33 (trans)

В закрытой пробирке продували азотом смесь промежуточного соединения A32 (66,0 мг, 271 мкмоль), бис(пинаколато)диборона (138 мг, 542 мкмоль) и ацетата калия (53,2 мг, 542 мкмоль) в 1,4-диоксане (2,7 мл). Вносили трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (24,8 мг, 27,1 мкмоль) и XPhos (38,7 мг, 81,3 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и воду. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение A33 (91 мг, колич.) в виде коричневого масла.

В.1.2. Синтез конечных соединений.

Соединение 1.

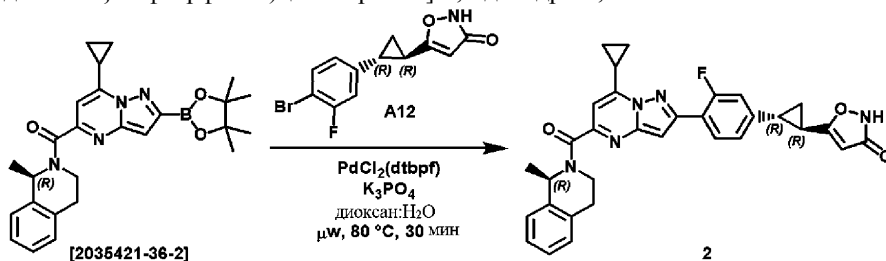
[(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]метанол.



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (458 мг, 0,62 ммоль, чистота 62%), промежуточное соединение A10 (167 мг, 0,68 ммоль), трехосновный фосфат калия (394 мг, 1,86 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и H_2O (2 мл) и продували азотом в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (40,4 мг, 61,9 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч и при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали, используя EtOAc, и к фильтрату добавляли соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором из воды и соляного раствора (1:9) (дважды), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток выпаривали вместе с EtOH (4 раза) и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 1 (120 мг, 39%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 2.

5-[(1R,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]-2,3-дигидро-1,2-оксазол-3-он.



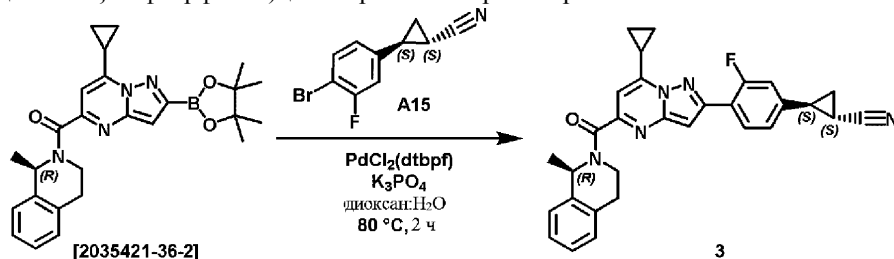
Реакцию проводили двумя партиями по 136 мг.

В закрытую пробирку загружали раствор промежуточного соединения A12 (136 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (8,5 мл). (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (209 мг, 239 мкмоль, чистота 52%), H_2O (2 мл) и трехосновный фосфат калия (329 мг, 1,55 ммоль) и смесь добавляли продувается азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (32,7 мг, 50,0 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, ис-

пользуя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Две партии объединяли. Добавляли EtOAc и 10%-ный водный раствор KHSO₄. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (зерна сферической формы C18 25 мкм, 120 г YMC-ODS-25, сухая загрузка, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 65:35 до 25:75). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая соединение 2 (97 мг, 74%) в виде твердого вещества серого цвета.

Соединение 3.

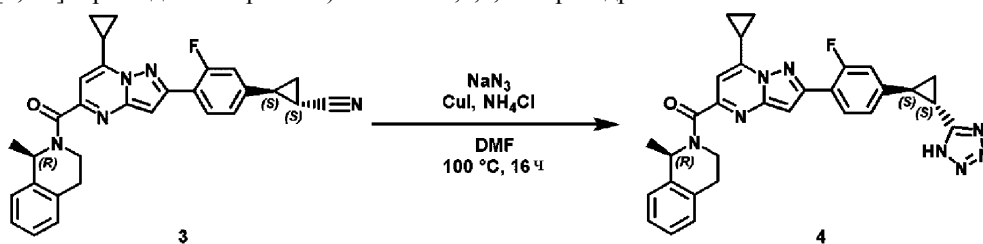
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5- [(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбонитрил.



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (298 мг, 487 мкмоль, чистота 75%), промежуточное соединение A15 (120 мг, 487 мкмоль, чистота 97%), трехосновный фосфат калия (310 мг, 1,46 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и H₂O (1 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (31,8 мг, 0,49 ммоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь отфильтровывали через слой Celite®. Фильтрат разбавляли, используя EtOAc и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40). Остаток выпаривали вместе с EtOH (дважды) и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 3 (225 мг, 94%).

Соединение 4.

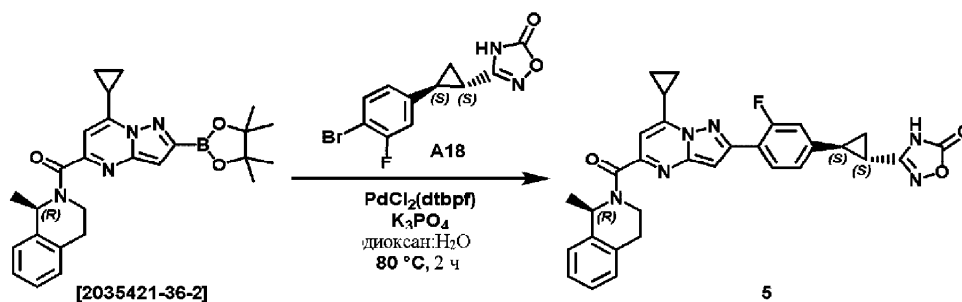
(1R)-2-(7-циклопропил-2-{2-фтор-4-[(1S,2S)-2-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)циклопропил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



В закрытой пробирке в смесь соединения 3 (155 мг, 315 мкмоль), иодида меди (90,1 мг, 0,47 ммоль) и хлорида аммония (50,6 мг, 0,95 ммоль) в DMF (5 мл) вносили азид натрия (205 мг, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли EtOAc, 1 н. водный раствор HCl и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 93:7). Остаток растворяли в DCM и MeOH (95:5). Органическую фазу промывали водой (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток выпаривали вместе с EtOH (4 раза) и растирали с EtOH. Твердое вещество отфильтровывали, промывали, используя EtOH, и сушили под высоким вакуумом при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 4 (110 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

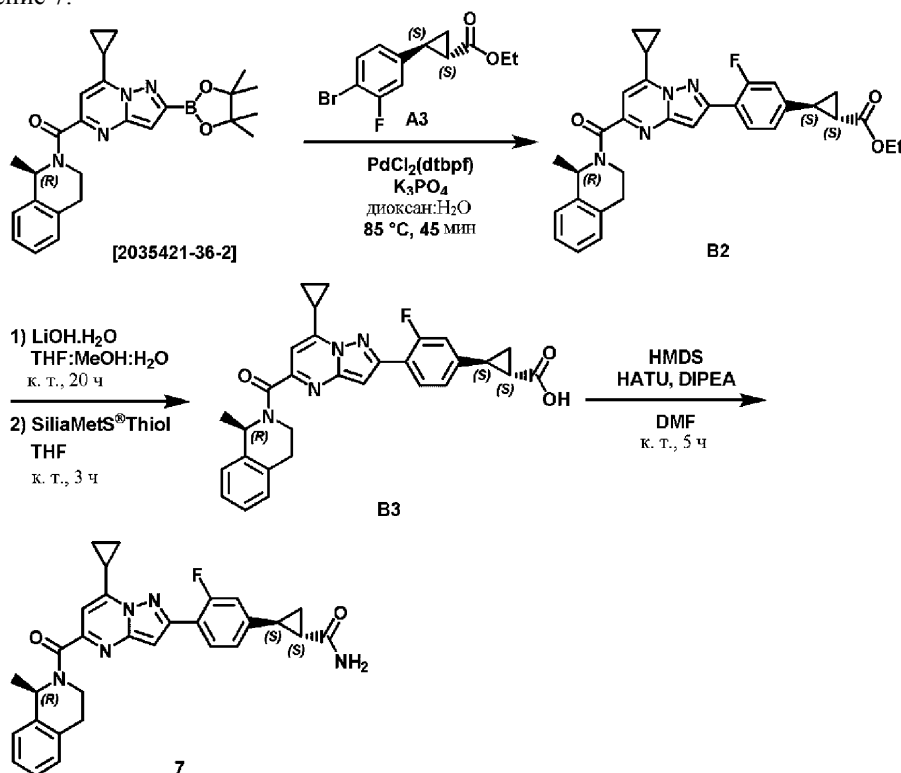
Соединение 5.

3-[(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-5-он.



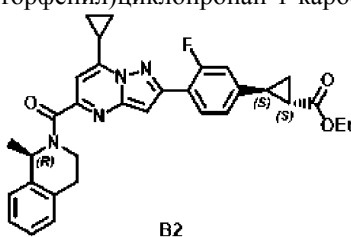
В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (315 мг, 426 мкмоль, чистота 62%), промежуточное соединение A18 (140 мг, 468 мкмоль), трехосновный фосфат калия (271 мг, 1,28 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и H₂O (1 мл) и продували азотом в течение 10 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27,7 мг, 42,6 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали, используя EtOAc, и к фильтрату добавляли соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали водой (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40). Остаток выпаривали вместе с EtOH (3 раза) и растворяли в Et₂O. Полученное твердое вещество отфильтровывали и высушивали при высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 5 (115 мг, 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 7.



Промежуточное соединение B2.

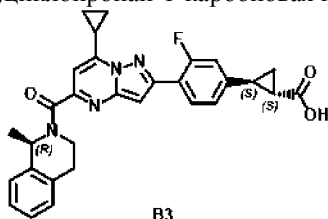
Этил-(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



Смесь (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-36-2] (95,0 г, 94,3 ммоль, чистота 46%), промежуточного соединения АЗ (30,7 г, 104 ммоль, чистота 97%), трехосновного фосфата калия (60,1 г, 283 ммоль) в 1,4-диоксане (800 мл) и H₂O (240 мл) продували азотом в течение 20 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6,15 г, 9,43 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали в ледяной бане, фильтровали через слой Celite®, промывали, используя EtOAc, и к фильтрату добавляли соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 750 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 80:20), получая промежуточное соединение В2 (60,7 г, 91%, чистота 76%).

Промежуточное соединение В3.

(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

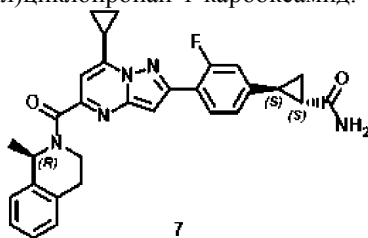


В3

Смесь промежуточное соединение В2 (52,5 г, 73,1 ммоль, чистота 76%) и гидроксида лития моногидрата (9,20 г, 219 ммоль) в THF (1 л) и H₂O (0,5 л) перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли соляной раствор и 10%-ный водный раствор KHSO₄ до тех пор, пока pH не становился кислотным, и смесь разбавляли, используя EtOAc (500 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (2×500 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя THF (450 мл), и вносили SiliaMetS® Thiol (12,2 г, 14,6 ммоль, 1,2 ммоль/г). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч и фильтровали через слой Celite®, промывали EtOAc и фильтрат упаривали досуха. Продукт выпаривали вместе с MeOH (4 раза) и суспендировали в MeOH (1,69 л). Раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником до полного растворения. Суспензию охлаждали до -20°C, отфильтровывали, промывали холодным MeOH (-40°C) (4×200 мл) и сушили под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение В3 (25,8 г, 69%) в виде белого порошка. Фильтрат перекристаллизовывали из MeOH, получая вторую порцию соединения В3 (7 г, 19%).

Соединение 7.

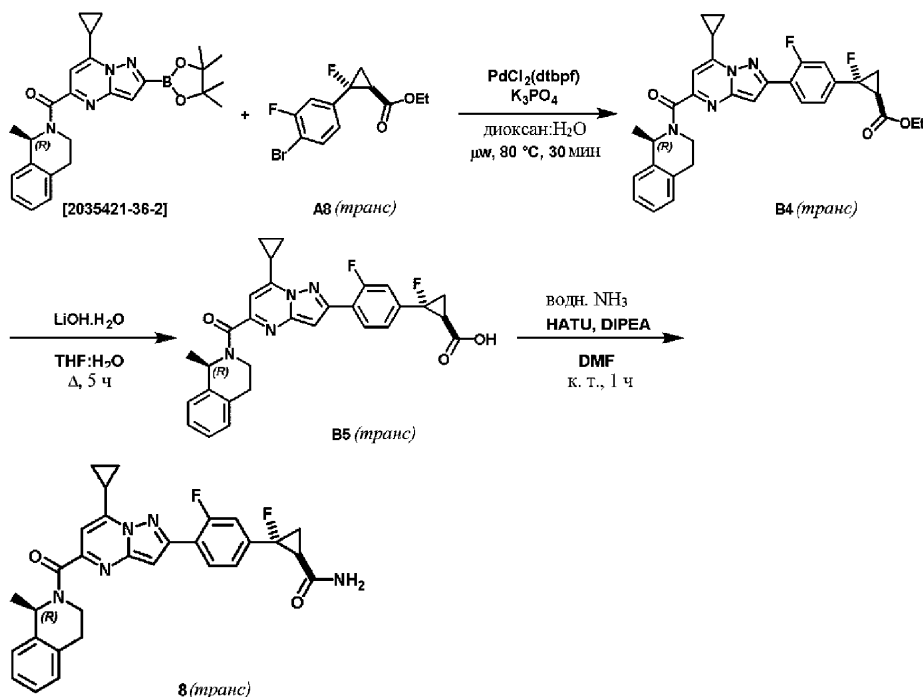
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



7

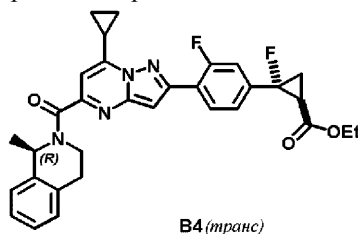
HATU (447 мг, 1,18 ммоль) добавляли порциями к смеси промежуточного соединения В3 (200 мг, 0,39 ммоль), HMDS (0,83 мл, 3,92 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,18 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Добавляли соляной раствор и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃ от 98:2:0,2 до 96:4:0,4). Остаток выпаривали вместе с MeOH и растирали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали, промывали, используя MeOH, и высушивали при высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 7 (140 мг, 70%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 8.



Промежуточное соединение B4.

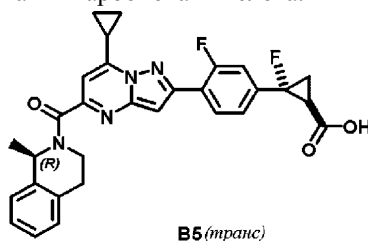
Этил-транс-2-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоксилат.



Смесь (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-36-2] (0,40 г, 0,54 ммоль, 62% чистота), промежуточное соединение A8 (182 мг, 0,60 ммоль) и трехосновного фосфата калия (345 мг, 1,62 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (35,3 мг, 54,1 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение B4 (0,26 г, 86%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Промежуточное соединение B5.

транс-2-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота.

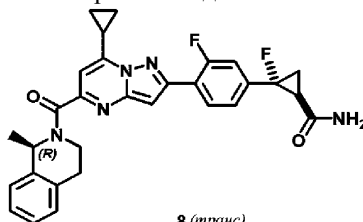


Смесь промежуточного соединения B4 (0,25 г, 449 мкмоль) и гидроксида лития моногидрата (113 мг, 2,70 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (518 мг). Слои разделяли и водную фазу эк-

рагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали досуха, получая промежуточное соединение B5 (0,21 г, 88%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Соединение 8.

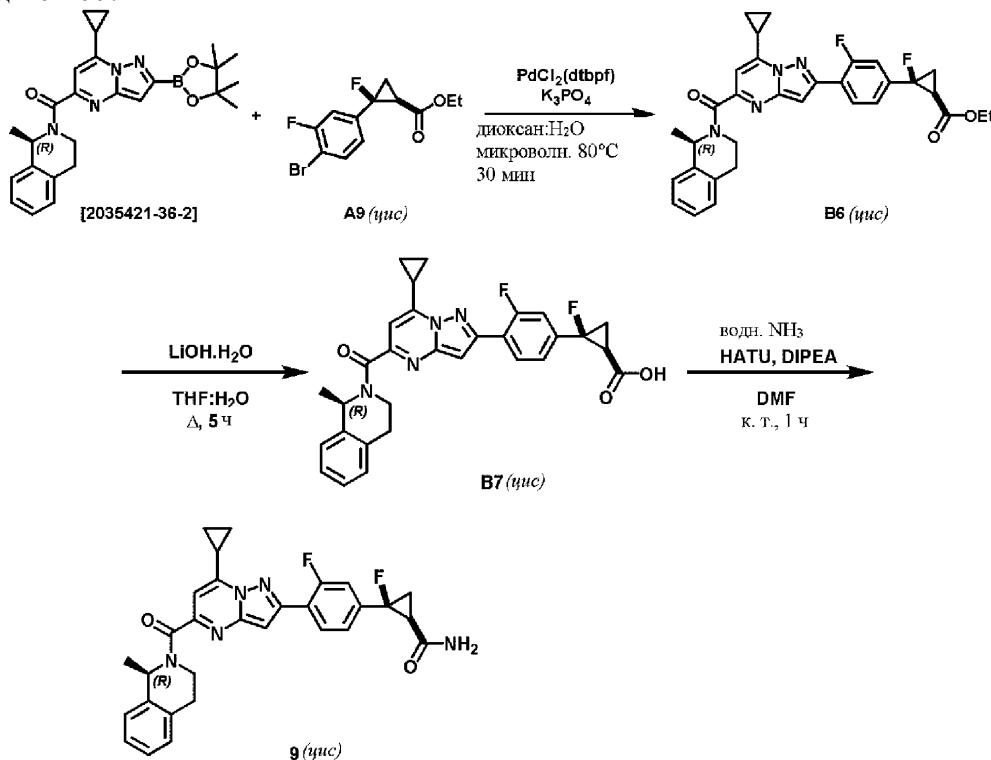
транс-2-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид.



8 (транс)

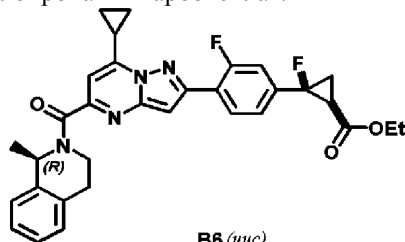
В раствор промежуточного соединения B5 (0,20 г, 378 мкмоль) в DMF (5 мл) вносили DIPEA (0,2 мл, 1,14 ммоль) и HATU (216 мг, 568 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и по каплям добавляли аммиак (30% в H_2O , 43 мкл, 2,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3 раза) и соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 12 г, 30 мкм, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток (0,12 г) очищали препаративной ЖХ (X-Bridge-C18 5 мкм, 40 г, градиент подвижной фазы: (0,5% водн. NH_4HCO_3)/MeCN от 35:65 до 0:100), получая соединение 8 (35 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 9.



Промежуточное соединение B6.

Этил-цис-2-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоксилат.



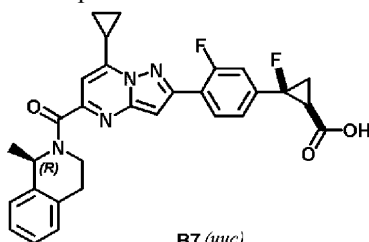
B6 (цис)

Смесь (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-

5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-36-2] (0,4 г, 541 мкмоль, 62% чистота), промежуточное соединение A9 (182 мг, 0,60 ммоль) и трехосновного фосфата калия (345 мг, 1,62 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) и H₂O (2,5 мл) продували азотом в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (35,3 мг, 54,1 мкмоль) и смесь снова продували азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Anton Paar Monowave 300) с выходной мощностью от 0 до 850 Вт. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 25 г, 30 мкм, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30), получая промежуточное соединение B6 (0,21 г, 70%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Промежуточное соединение B7.

цис-2-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоновая кислота.

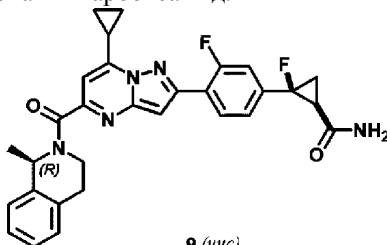


B7 (цис)

Смесь промежуточного соединения B6 (0,21 г, 377 мкмоль) и гидроксида лития моногидрата (95 мг, 2,26 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 6 ч. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (435 мг). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха, получая промежуточное соединение B7 (0,19 г, колич.) в виде твердого вещества желтого цвета.

Соединение 9.

цис-2-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-2-фторциклопропан-1-карбоксамид.

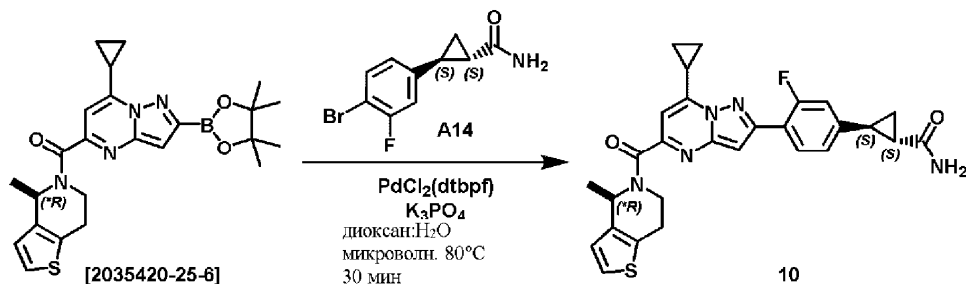


9 (цис)

В раствор промежуточного соединения B7 (0,19 г, 359 мкмоль) в DMF (5 мл) вносили DIPEA (0,19 мл, 1,08 ммоль) и HATU (205 мг, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и по каплям добавляли аммиак (30% в H₂O, 41 мкл, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой (3 раза) и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Puriflash Interchim® 12 г, 30 мкм, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток (0,1 г) разбавляли, используя i-PrOH, и перемешивали в течение 20 мин при к.т. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 9 (0,04 г, 21%) в виде твердого вещества белого цвета.

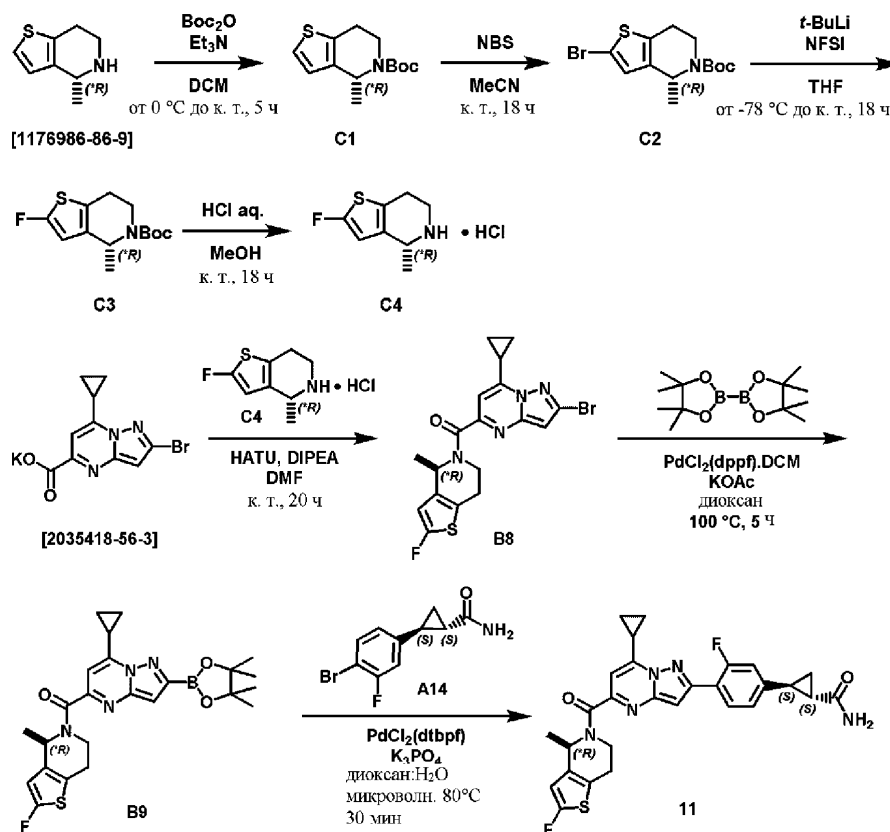
Соединение 10.

(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(4R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-c]пиримидин-5-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



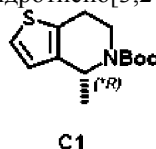
В закрытую пробирку загружали 7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин [2035420-25-6] (288 мг, 409 мкмоль, чистота 66%), промежуточное соединение A14 (116 мг, 450 мкмоль), трехосновный фосфат калия (296 мг, 1,40 ммоль), 1,4-диоксан (7,5 мл) и H₂O (2,5 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (29,3 мг, 45,0 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором. Твердое вещество отфильтровывали и промывали, используя EtOAc, получая первую порцию. Фильтрат декантировали и органическую фазу сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100, затем DCM/MeOH от 90:10 до 85:15) для получения второй порции соединения 10. Первую порцию, выделенную ранее, разводили в DMF. Нерастворимый остаток отфильтровывали и отбрасывали. Растворимую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 90:10 до 85:15). Твердое вещество растирали в Et₂O и отфильтровывали, чтобы получить третью порцию соединения 10. Вторую и третью порции объединяли и очищали препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 120 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 65:35 до 0:100, затем MeCN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали досуха. Вторую очистку проводили препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 90:10 до 85:15). Твердое вещество растирали в Et₂O, отфильтровывали и промывали Et₂O. Твердое вещество растирали в DCM, отфильтровывали и промывали, используя DCM, получая соединение 10 (50 мг, 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 11.



Промежуточное соединение C1.

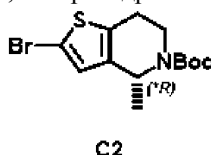
Трет-бутил(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат



Раствор ди-трет-бутидикарбоната (1,42 г, 6,53 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям добавляли к смеси (4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина [1176986-86-9] (1,00 г, 6,53 ммоль) и Et₃N (1,1 мл, 7,91 ммоль) в DCM (7 мл) при 0 °C (внутренняя температура поддерживалась в интервале от 10 до 20 °C). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Смесь упаривали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и EtOAc и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Grace Resolv™, впрыск жидкости (гептан), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 80:20), получая промежуточное соединение C1 (1,45 г, 88%) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовалось при выстаивании.

Промежуточное соединение C2.

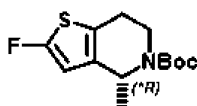
Трет-бутил(4*R)-2-бром-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат.



К раствору промежуточного соединения C1 (1,45 г, 5,72 ммоль) в MeCN (31 мл) порциями добавляли NBS (1,02 г, 5,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и соляным раствором. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Grace Resolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 90:10), получая промежуточное соединение C2 (1,66 г, 87%) в виде бесцветной смолы.

Промежуточное соединение C3.

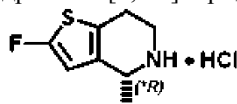
Трет-бутил(4*R)-2-фтор-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбоксилат.

**C3**

Трет-бутиллитий (1,9 М в пентане, 58 мл, 110 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения C2 (15,9 г, 47,9 ммоль) в безводном THF (400 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин и добавляли раствор NFSI (45,3 г, 144 ммоль) в THF (170 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и при к.т. в течение 18 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г GraceResolve™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 90:10). Остаток очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 300 г YMC-ODS-25, впрыск жидкости (MeCN, 2-3 мл), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 50:50 до 25:75). Очищенные фракции объединяли и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение C3 (6,5 г, 50%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение C4.

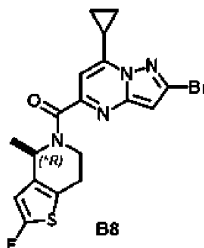
(4*R)-2-фтор-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридина гидрохлорид.

**C4**

Соляную кислоту (37% в H₂O, 2,21 мл, 26,4 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения C3 (2,21 г, 8,14 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь упаривали под вакуумом и остаток выпаривали вместе с EtOH (дважды) и Et₂O, получая промежуточное соединение C4 (1,65 г, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение B8.

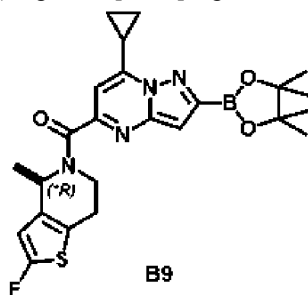
2-Бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил] пиразоло[1,5-а]пиримидин.

**B8**

Смесь калийной соли 2-бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновой кислоты [2035418-56-3] (2,31 г, 7,22 ммоль), промежуточное соединение C4 (1,65 г, 7,94 ммоль), NATU (5,49 г, 14,4 ммоль) и DIPEA (5,00 мл, 29,0 ммоль) в DMF (45 мл) перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, соляной раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolve™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40), получая промежуточное соединение B8 (3,02 мг, 96%) в виде белой пены.

Промежуточное соединение B9.

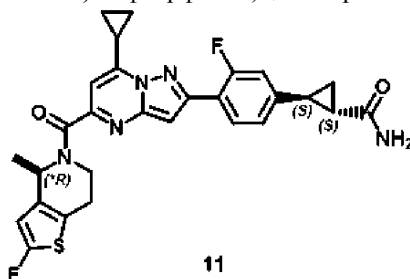
7-Циклопропил-5-[(4*R)-2-фтор-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-2-(тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил]пиразоло[1,5-а]пиримидин.

**B9**

В закрытую пробирку в атмосфере азота загружали раствор промежуточного соединения В8 (250 мг, 574 ммоль) в 1,4-диоксане (2,6 мл). Вносили бис(пинаколато)диборон (219 мг, 861 мкмоль) и ацетат калия (169 мг, 1,72 ммоль). Смесь продували азотом и вносили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в комплексе с дихлорметаном (47,2 мг, 57,4 мкмоль). Смесь снова продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, промывали водой и соляным раствором (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт В9 (557 мг, чистота 51%) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 11.

(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(4R)-2-фтор-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.

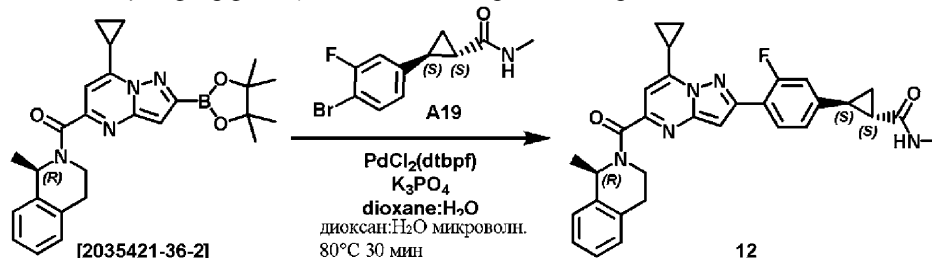


11

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение А14 (187 мг, 0,42 ммоль, чистота 59%), промежуточное соединение В9 (480 мг, 0,51 ммоль, чистота 51%), трехосновный фосфат калия (307 мг, 1,45 ммоль), 1,4-диоксан (7,8 мл) и H₂O (2,8 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (30,3 мг, 46,6 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и воду. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃ от 100:0:0 до 90:10:1). Полученное твердое вещество растирали с MeOH и отфильтровывали. Твердое вещество объединяли с маточным раствором и очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 65:35 до 0:100). Твердое вещество растирали с MeOH, отфильтровывали и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 24 ч, получая твердое вещество грязно-белого цвета (79 мг). Проводили еще одну очистку с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 60:40 до 0:100). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали при высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч, получая соединение 9 (27 мг, 12%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 12.

(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метилциклопропан-1-карбоксамид.



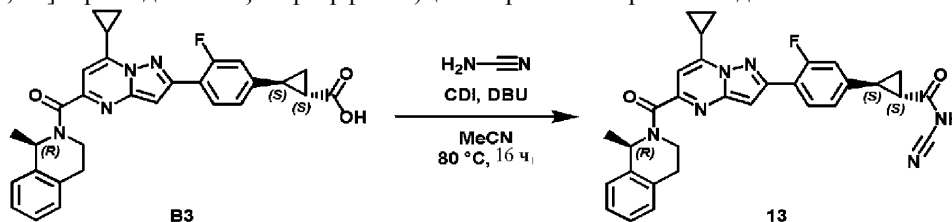
12

(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (448 мг, 655 мкмоль, чистота 67%), промежуточное соединение А19 (198 мг, 656 мкмоль), трехосновный фосфат калия (475 мг, 2,24 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и H₂O (3 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (47,0 мг, 72,1 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и воду. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 40 г Grace®, впрыск жидкости

(DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 90:10). Твердое вещество растирали с MeOH, отфильтровывали и сушили в вакууме при 50°C, получая соединение 12 (160 мг, 47%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 13.

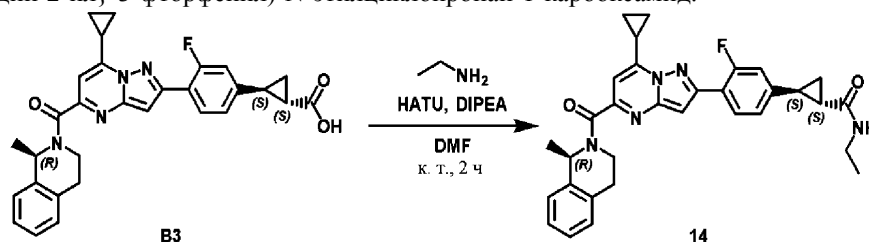
(1S,2S)-N-Циано-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



Смесь промежуточного соединения B3 (200 мг, 0,39 ммоль) и CDI (95,3 мг, 0,59 ммоль) в MeCN (4,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Вносили DBU (117 мкл, 0,78 ммоль) и цианамид [420-04-2] (32,9 мг, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/AcOH от 100:0:0 до 95:4,5:0,5). Остаток кристаллизовали из MeCN и сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 ч. Твердое вещество очищали с помощью обращенной фазы (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 75:25 до 35:65), получая соединение 13 (70 мг, 33%).

Соединение 14.

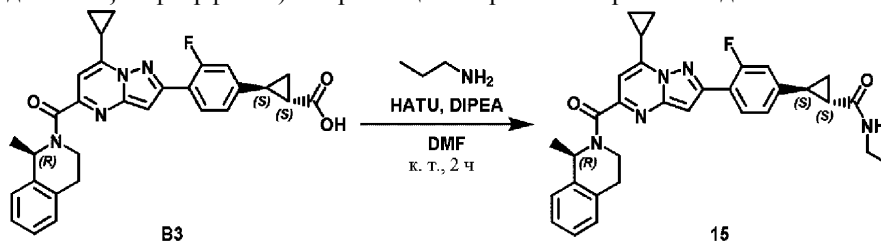
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-этилциклопропан-1-карбоксамид.



К смеси промежуточного соединения B3 (0,2 г, 0,39 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,20 мл, 1,18 ммоль) и HATU (0,22 г, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и по каплям добавляли этиламин (2,0 М в MeOH, 1,18 мл, 2,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой и соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали досуха. Остаток растворяли в Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом, получая соединение 14 (75 мг, 36%).

Соединение 15.

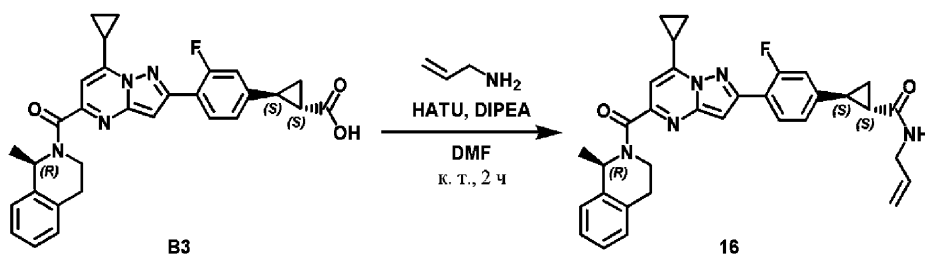
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-пропилциклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 15 синтезировали из промежуточного соединения B3 и пропиламина [107-10-8] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 14. Остаток растворяли в MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, получая соединение 15 (0,15 г, 69%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

Соединение 16.

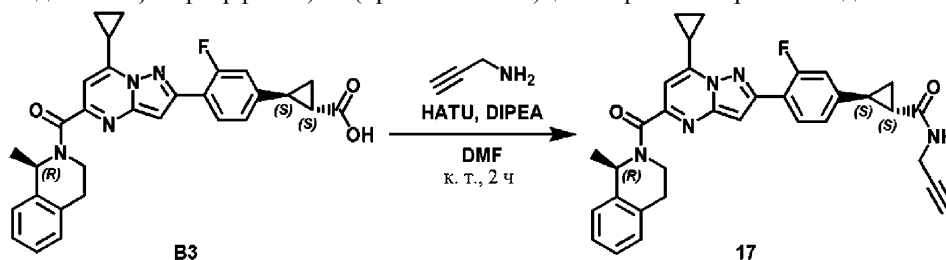
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(проп-2-ен-1-ил)циклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 16 синтезировали из промежуточного соединения В3 и аллиламина [107-11-9] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 14. Соединение 16 (98 мг, 46%) получали в виде твердого вещества бежевого цвета.

Соединение 17.

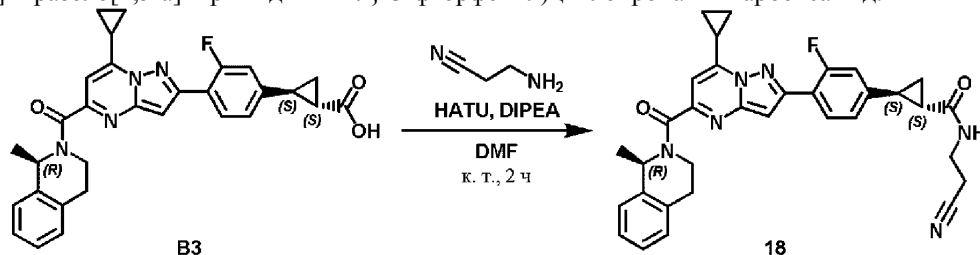
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(проп-2-ен-1-ил)циклопропан-1-арбоксаимид.



Соединение 17 синтезировали из промежуточного соединения В3 и пропаргиламина [2450-71-7] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 14. Соединение 17 (0,2 г, 93%) получали в виде твердого вещества бежевого цвета.

Соединение 18.

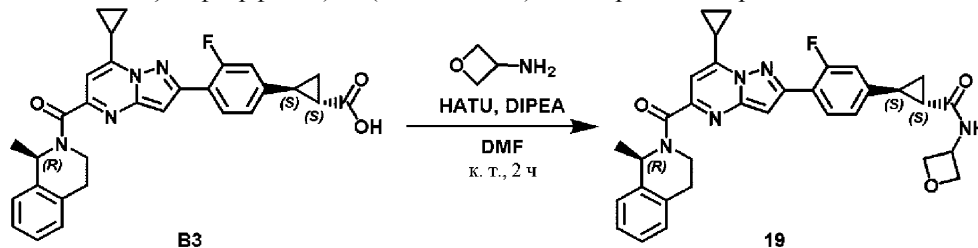
(1S,2S)-N-(2-Цианоэтил)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксаимид.



Соединение 18 синтезировали из промежуточного соединения В3 и 3-аминопропионитрила в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 14. Соединение 18 (187 мг, 85%) получали в виде твердого вещества бежевого цвета.

Соединение 19.

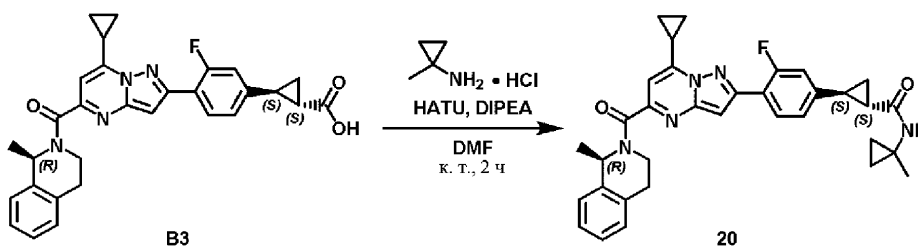
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(оксетан-3-ил)циклопропан-1-карбоксаимид.



Соединение 19 синтезировали из промежуточного соединения В3 и 3-оксетамина [21635-88-1] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 14. Соединение 19 (182 мг, 82%) получали в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 20.

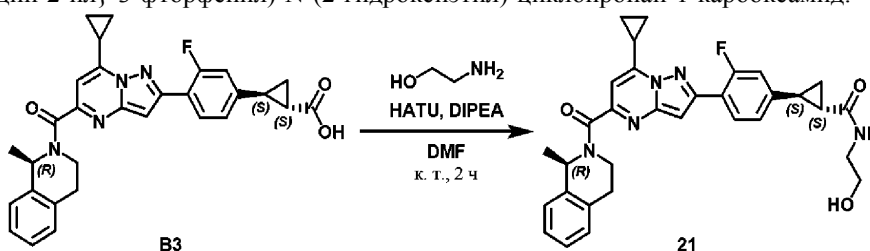
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(1-метилциклопропил)циклопропан-1-карбоксаимид.



К раствору промежуточного соединения B3 (0,15 г, 0,29 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,30 мл, 1,76 ммоль) и HATU (0,17 г, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и вносили 1-метилциклопропиламина гидрохлорид [88887-87-0] (0,13 г, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Образовавшийся осадок отфильтровывали, получая соединение 20 (100 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 21.

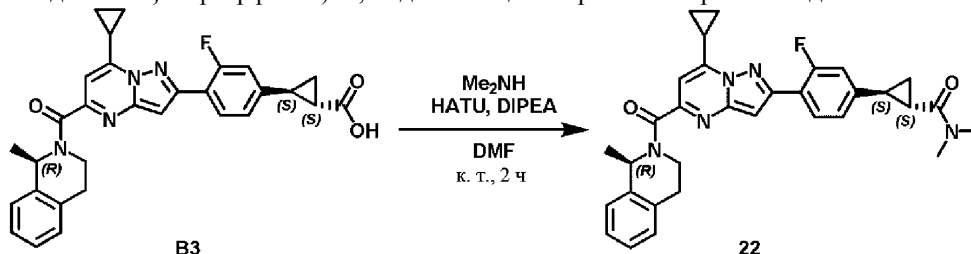
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(2-гидроксиэтил)-циклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 21 синтезировали из промежуточного соединения B3 и этаноламина [141-43-5] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 20. Соединение 21 (145 мг, 67%) получали в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 22.

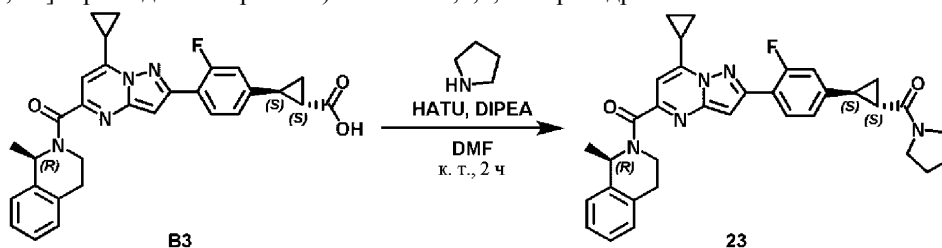
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N,N-диметилциклопропан-1-карбоксамид.



HATU (168 мг, 0,44 ммоль) порциями вносили в суспензию промежуточного соединения B3 (150 мг, 0,29 ммоль), диметиламина (2,0 М в THF, 740 мкл, 1,48 ммоль) и DIPEA (152 мкл, 0,881 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H₂O, соляной раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolve™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/MeOH, 90:10) от 80:20 до 60:40). Остаток растворяли в Et₂O и упаривали под вакуумом (дважды), получая соединение 22 (117 мг, 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 23.

(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{2-фтор-4-[(1S,2S)-2-(пирролидин-1-карбонил)циклопропил]фенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

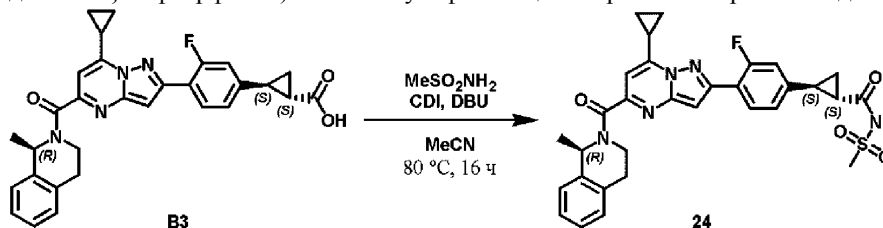


Соединение 23 синтезировали из промежуточного соединения B3 и пирролидина [123-75-1] в соот-

ветствии с методикой, описанной для синтеза соединения 22. Соединение 23 (112 мг, 68%) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 24.

(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метансульфонил-циклопропан-1-карбоксамид.

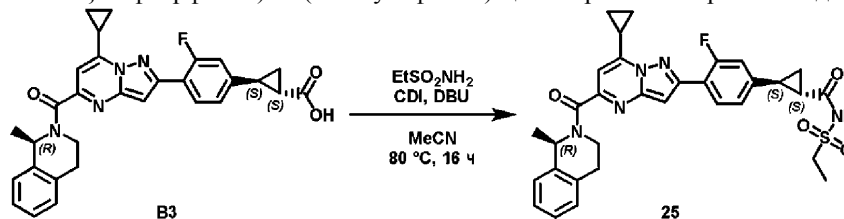


Смесь промежуточного соединения B3 (200 мг, 0,39 ммоль) и CDI (63,5 мг, 0,39 ммоль) в MeCN (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Вносили DBU (87,8 мкл, 0,59 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (55,9 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды).

Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolve™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток (206 мг) кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и сушили при высоком вакууме при 50 °C в течение 24 ч, получая соединение 24 (192 мг, 83%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 25.

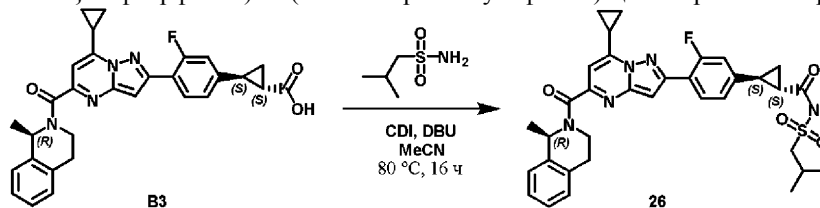
(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(этансульфонил)-циклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 25 синтезировали из промежуточного соединения B3 и этансульфонамида [1520-70-3] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 24. Соединение 25 (117 мг, 66%) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 26.

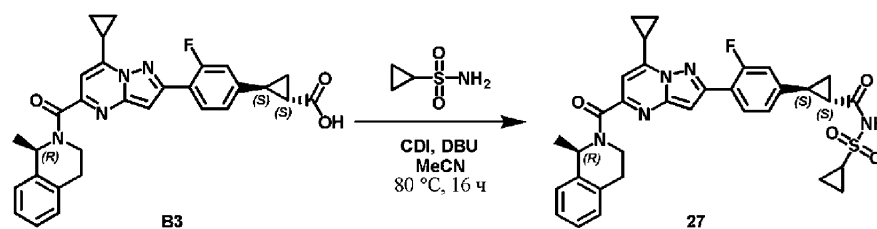
(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-(2-метилпропансульфонил)-циклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 26 синтезировали из промежуточного соединения B3 и 2-метилпропан-1-сульфонамида [60199-80-6] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 24. Соединение 26 (87 мг, 47%) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 27.

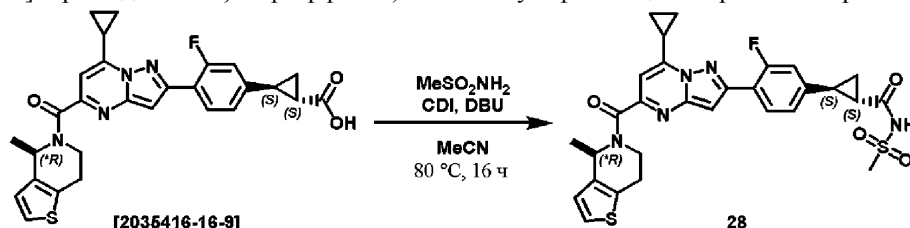
(1S,2S)-N-(Циклопропансульфонил)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



Соединение 27 синтезировали из промежуточного соединения B3 и циклопропансульфонамида [154350-28-4] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 24. Соединение 27 (106 мг, 59%) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

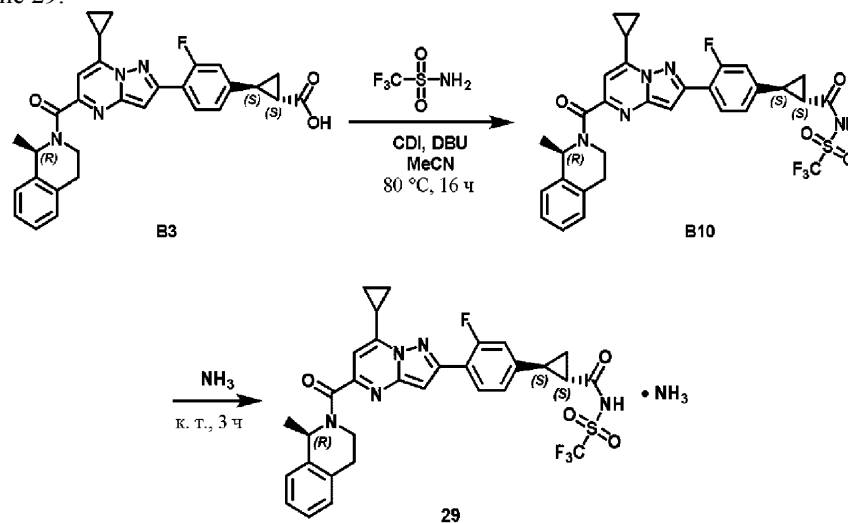
Соединение 28.

(1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метансульфонил-циклопропан-1-карбоксамид.



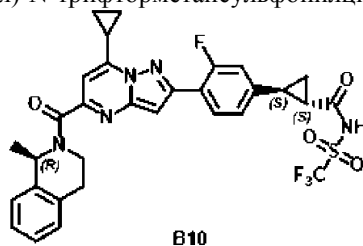
Соединение 28 синтезировали из (1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновой кислоты [2035416-16-9] и метансульфонамида [3144-09-0] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 24. Соединение 28 (128 мг, 74%) получали в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 29.



Промежуточное соединение B10.

(1S,2S)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-трифторметансульфонилциклопропан-1-карбоксамид.

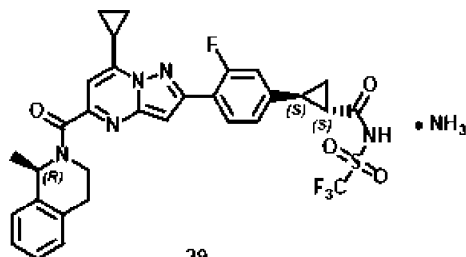


Смесь промежуточного соединения B3 (150 мг, 0,29 ммоль) и CDI (57,2 мг, 0,35 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Вносили DBU (65,8 мкл, 0,44 ммоль) и трифторметансульфонамид [421-85-2] (65,7 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную

смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/(MeOH/AcOH 90:10) от 100:0 до 95:5). Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3)/MeCN от 75:25 до 35:65). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 1 н. водный раствор HCl до pH1. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая промежуточное соединение В10 (113 г, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 29.

Аминная соль (1S,2S)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-трифторметансульфонилциклопропан-1-карбоксамид.

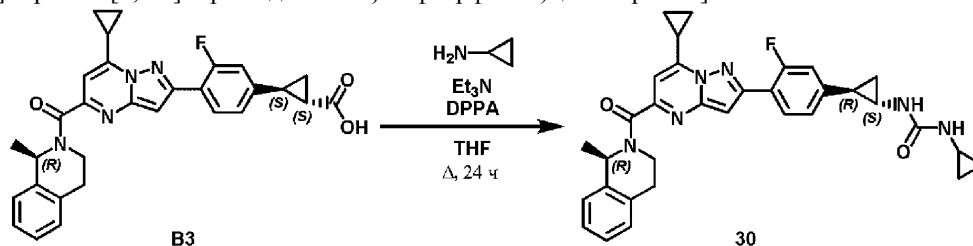


29

Раствор промежуточного соединения В10 (113 мг, 176 мкмоль) в аммиаке (2,0 М в i-PrOH, 2 мл, 4,0 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток солилизировали в MeOH (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 29 (100 мг, 86%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 30.

1-Циклопропил-3-[(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]мочевина.



В3

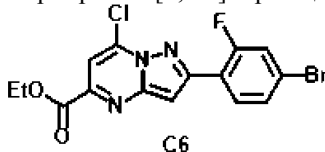
30

К смеси промежуточного соединения В3 (200 мг, 0,39 ммоль) и Et_3N (55 мкл, 0,40 ммоль) в THF (3,2 мл) по каплям добавляли DPPA (127 мкл, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. добавляли циклопропиламин [765-30-0] (81 мкл, 1,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение еще одного часа. Добавляли дополнительное количество циклопропиламина (41 мкл, 0,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Добавляли Et_3N (27 мкл, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/MeOH, 90:10) от 70:30 до 60:40). Вторую очистку проводили с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3)/MeCN от 60:40 до 0:100). Остаток растворяли в Et_2O и упаривали под вакуумом, получая соединение 30 (97 мг, 44%) в виде грязно-белой пены.

при к.т. в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и гептаном (30:60) (150 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом, получая промежуточное соединение C5 (18,6 г, 84%).

Промежуточное соединение C6.

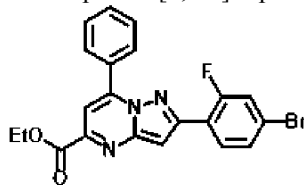
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения C5 (15,0 г, 39,5 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) [10025-87-3] (147 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель выпаривали досуха. Медленно добавляли воду и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом, получая промежуточное соединение C6 (15,3 г, 97%).

Промежуточное соединение C7.

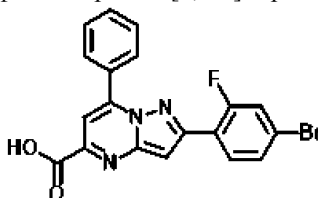
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения C6 (1,00 г, 2,51 ммоль) и 2-фенил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана [24388-23-6] (461 мг, 2,26 ммоль) в THF (30 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (205 мг, 0,25 ммоль) и карбонат калия (2,0 М в H₂O, 3,8 мл, 7,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой. Осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом при 60°C, получая промежуточное соединение C7 (1,2 г, колич.).

Промежуточное соединение C8.

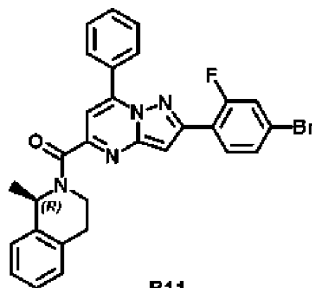
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения C7 (1,2 г, 2,73 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (229 мг, 5,45 ммоль) в THF (29 мл) и H₂O (0,7 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и подкисляли 3 н. водным раствором HCl. Смесь экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали, получая промежуточное соединение C8 (1,0 г, 89%).

Промежуточное соединение B11.

(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

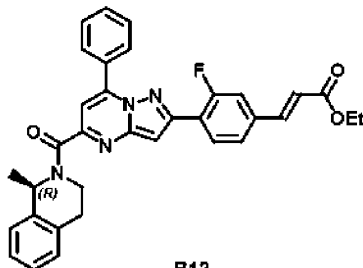


К смеси (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] (535 мг, 2,91 ммоль) и промежуточного соединения C8 (1,00 г, 2,43 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (1,27 мл, 7,29 ммоль) и NATU (1,20 г, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 48 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные ор-

ганические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (40 г GraceResolv™, 15-40 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 70:30). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая промежуточное соединение B11 (680 мг, 52%).

Промежуточное соединение B12.

Этил-(2E)-3-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}фенил)проп-2-еноат.

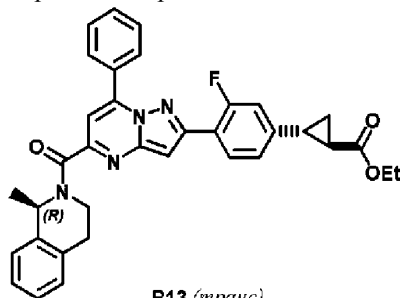


B12

Раствор промежуточного соединения B11 (0,36 г, 665 мкмоль) в MeCN (12 мл) дегазировали азотом в течение 10 мин. Добавляли этилакрилат (0,36 мл, 3,33 ммоль), ацетат палладия (14,9 мг, 66,5 мкмоль), три(о-толил)фосфин (30,4 мг, 99,7 мкмоль) и Et_3N (0,14 мл, 997 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 20 мин, используя одноименный микроволновый реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь выливали в раствор воды и DCM. Органическую фазу отделяли (гидрофобная фритта) и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 24 г, 15-40 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 70:30). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая промежуточное соединение B12 (240 мг, 64%).

Промежуточное соединение B13.

Этил-2-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}фенил)циклопропан-1-карбоксилат.

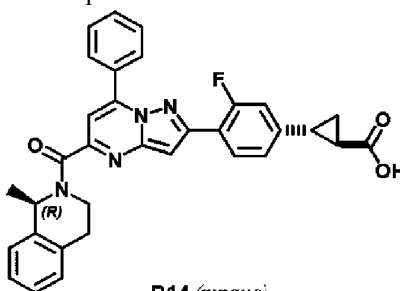


B13 (транс)

Иодид триметилсульфоксония [1774-47-6] (104 мг, 0,47 ммоль) вносили в раствор трет-бутоксид калия (52,8 мг, 0,47 ммоль) в DMSO (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Вносили раствор промежуточного соединения B12 (240 мг, 428 мкмоль) в DMSO (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали водой и соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 24 г, 15-40 мкм, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc от 100:0 до 70:30). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая промежуточное соединение B13 (160 мг, 65%).

Промежуточное соединение B14.

2-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}фенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



B14 (транс)

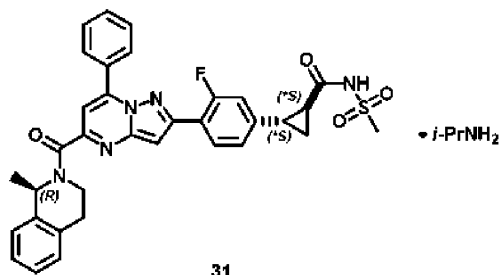
К раствору промежуточного соединения B13 (300 мг, 522 мкмоль) в THF (4,3 мл) и H_2O (1,4 мл) до-

бавляли моногидрат гидроксида лития (109 мг, 2,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли несколько капель воды, затем добавляли 3 н. водный раствор HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение В14 (300 мг, колич.).

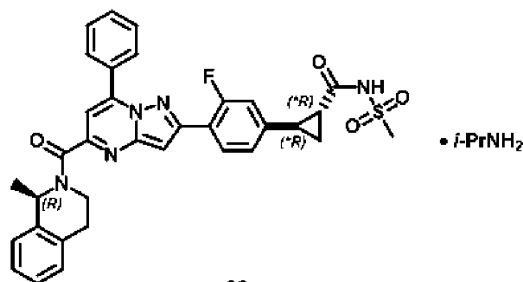
Соединения 31 и 32.

31: (1*S,2*S)-2-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)-N-метансульфонил-циклопропан-1-карбоновой кислоты; соль пропан-2-амин.

32: (1*R,2*R)-2-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)-N-метансульфонил-циклопропан-1-карбоновой кислоты; соль пропан-2-амин.



31

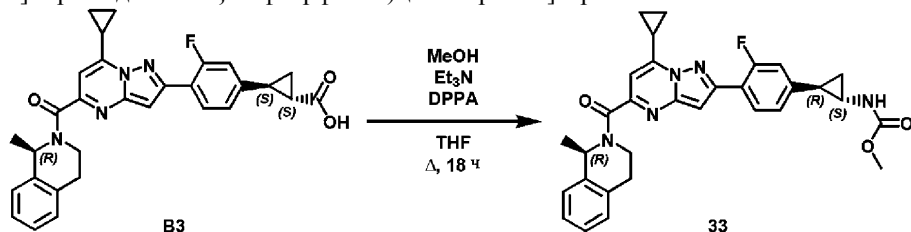


32

Смесь промежуточного соединения В14 (300 мг, 0,55 ммоль) и CDI (107 мг, 659 мкмоль) в MeCN (6 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Вносили DBU (123 мкл, 0,82 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (78,3 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом (280 мг, 82%). Диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной СКФ-хроматографии (неподвижная фаза: Whelk 01 (S, S) 5 мкм, 250 × 21,1 мм, подвижная фаза: 40% CO₂, 60% (EtOH: DCM 80:20), 0,3% i-PrNH₂), что дает соединение 32 (114 мг, 37%) и соединение 31 (115 мг, 38%) в виде твердых веществ желтого цвета.

Соединение 33.

Метил-N-[(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]карбамат.

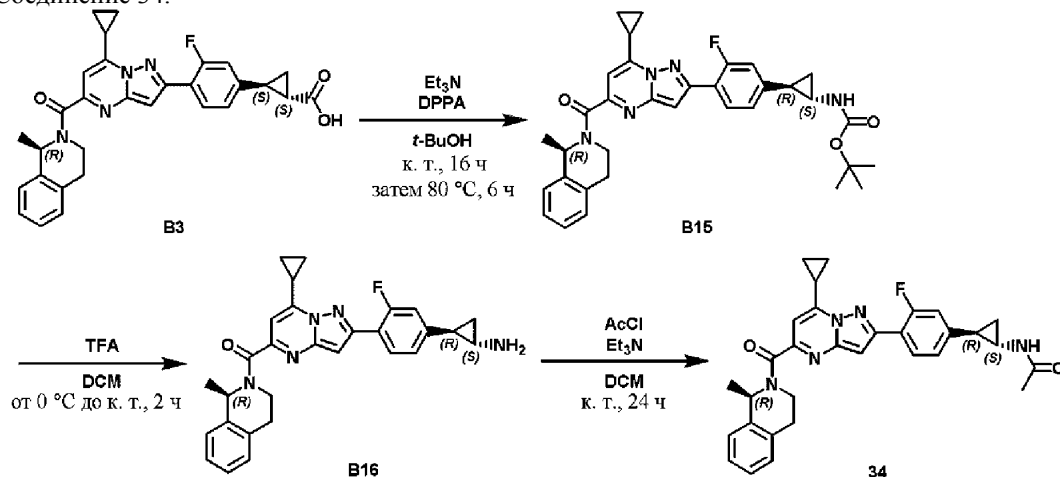


В3

33

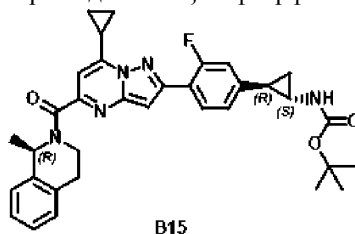
В закрытой пробирке к смеси промежуточного соединения В3 (150 мг, 0,29 ммоль) и Et₃N (53,1 мкл, 0,38 ммоль) в THF (3,5 мл) при к.т. добавляли DPPA (63,3 мкл, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. Добавляли MeOH (350 мкл, 8,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40). Остаток растворяли в Et₂O, упаривали в вакууме (дважды) и сушили в высоком вакууме при 50°C в течение 4 ч, получая соединение 33 (69 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 34.



Промежуточное соединение B15.

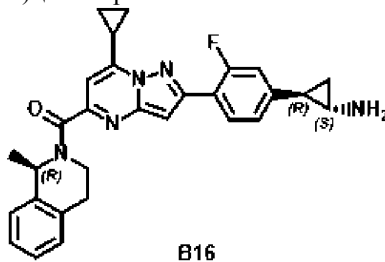
Трет-бутил-N-(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]карбамат.



Смесь промежуточного соединения B3 (500 мг, 979 мкмоль), DPPA (232 мкл, 1,08 ммоль) и Et₃N (136 мкл, 979 мкмоль) в t-BuOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч и при 80 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 70:30), получая промежуточного соединения B15 (331 мг, 58%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение B16.

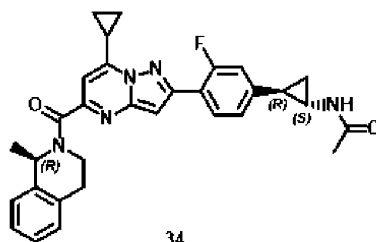
(1S,2R)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-амин.



К раствору промежуточного соединения B15 (321 мг, 0,55 ммоль) в DCM (7,4 мл) по каплям добавляли TFA (3,0 мл, 39,2 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и добавляли 10%-ный водный раствор K₂CO₃. Смесь фильтровали. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении, получая промежуточное соединение B16 (242 мг, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 34.

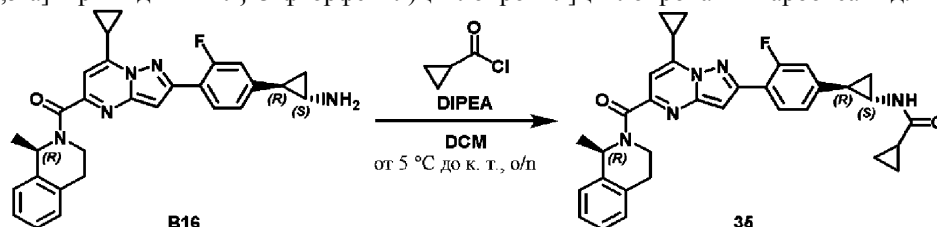
N-[(1S,2R)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил]ацетамид.



Ацетилхлорид (39,3 мкл, 0,55 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения В16 (242 мг, 0,50 ммоль) и Et₃N (167 мкл, 1,21 ммоль) в DCM (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO₃. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и сушили, получая соединение 34 (104 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 35.

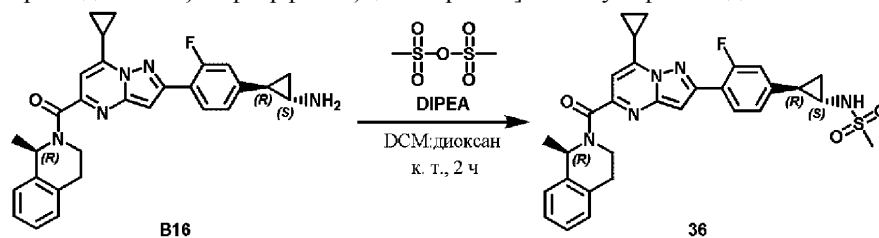
N-[(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил)циклопропан-1-карбоксамид.



В закрытую пробирку к раствору промежуточного соединения В16 (158 мг, 0,31 ммоль) в DCM (4 мл) при 5°C добавляли DIPEA (178 мкл, 1,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин и вносили циклопропанкарбонилхлорид [4023-34-1] (30,8 мкл, 339 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь выливали в холодную воду. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали досуха. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc от 100:0 до 70:30). Остаток кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и сушили при высоком вакууме при 50°C в течение 3 ч, получая соединение 35 (87 мг, 51%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Соединение 36.

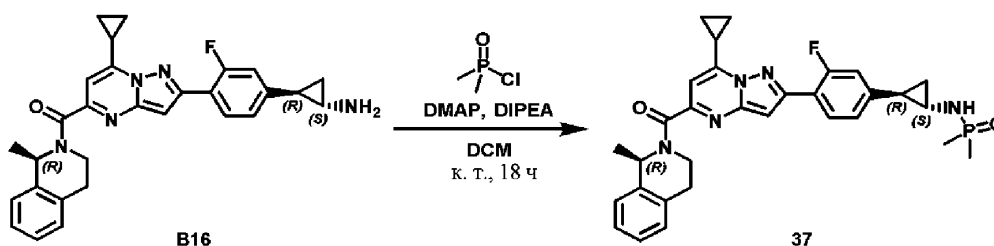
N-[(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил)метансульфонамид.



В смесь промежуточного соединения В16 (134 мг, 267 мкмоль) и DIPEA (55,2 мкл, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли раствор ангидрида метансульфоновой кислоты [7143-01-3] (51,2 мг, 0,29 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc от 100:0 до 95:5). Остаток кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и сушили при высоком вакууме при 50°C в течение 20 ч, получая соединение 36 (68 мг, 45%) в виде твердого вещества желтого цвета.

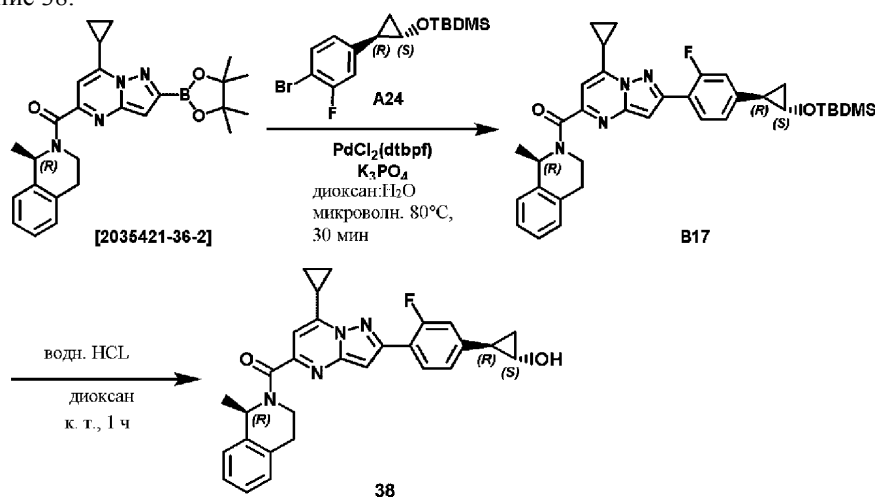
Соединение 37.

(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{4-[(1R,2S)-2-[(диметилфосфорил)амино]циклопропил]-2-фторфенил}пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



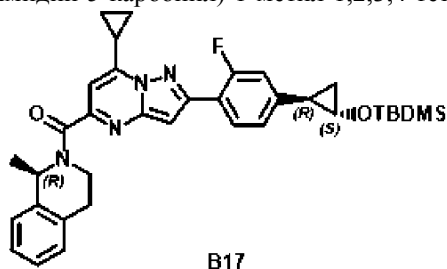
Хлорангидрид диметилфосфиновой кислоты [1111-92-8] (41,0 мг, 0,36 ммоль) вносили в смесь промежуточного соединения B16 (158 мг, 0,33 ммоль), DIPEA (113 мкл, 0,66 ммоль) и DMAP (4,0 мг, 33,0 мкмоль) в безводном DCM (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество диметилфосфинхлорида (18,0 мг, 0,16 ммоль) и DIPEA (57,0 мкл, 0,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 10%-ным водным раствором NaHCO_3 , сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 96:4). Продукт солиubilizировали в MeCN (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 37 (30 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 38.



Промежуточное соединение B17.

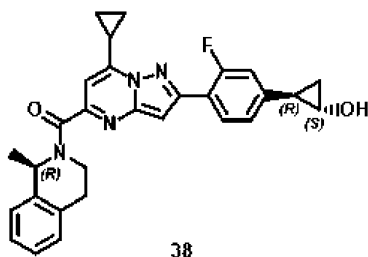
(1R)-2-(2-{4-[(1R,2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]циклопропил]-2-фторфенил}-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение A24 (120 мг, 347 мкмоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (253 мг, 347 мкмоль, чистота 63%), трехосновный фосфат калия (225 мг, 1,06 ммоль), 1,4-диоксан (3,5 мл) и H_2O (1,0 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (11,3 мг, 17,4 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя воду и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 40:60), получая промежуточное соединение B17 (170 мг, 82%).

Соединение 38.

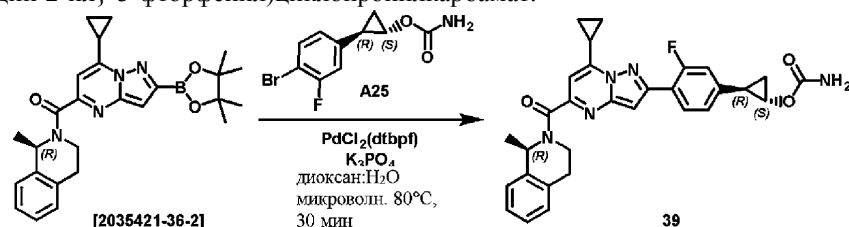
(1S,2R)-2-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-ол.



Соляную кислоту (1,0 М в H₂O, 2,00 мл, 2,00 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения В17 (140 мг, 235 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolve™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 99:1 до 40:60). Остаток растворяли в ацетоне, упаривали в вакууме и сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч, получая соединение 38 (88 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 39.

(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропилкарбамат.

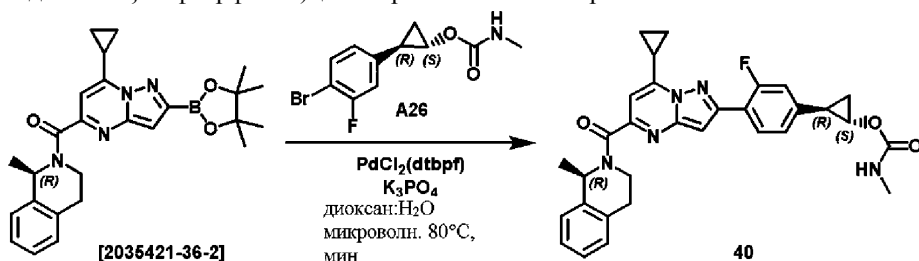


В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение А25 (78,0 мг, 285 мкмоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (207 мг, 285 мкмоль, чистота 63%), трехосновный фосфат калия (184 мг, 0,87 ммоль), 1,4-диоксан (2,9 мл) и H₂O (0,8 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(дитрет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (9,27 мг, 14,2 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя воду и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом.

Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolve™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20 до 40:60). Вторую очистку осуществляли препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 60:40 до 0:100). Остаток растворяли в EtOH, упаривали под вакуумом и сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч, получая соединение 39 (75 мг, 50%) в виде твердого вещества белого цвета.

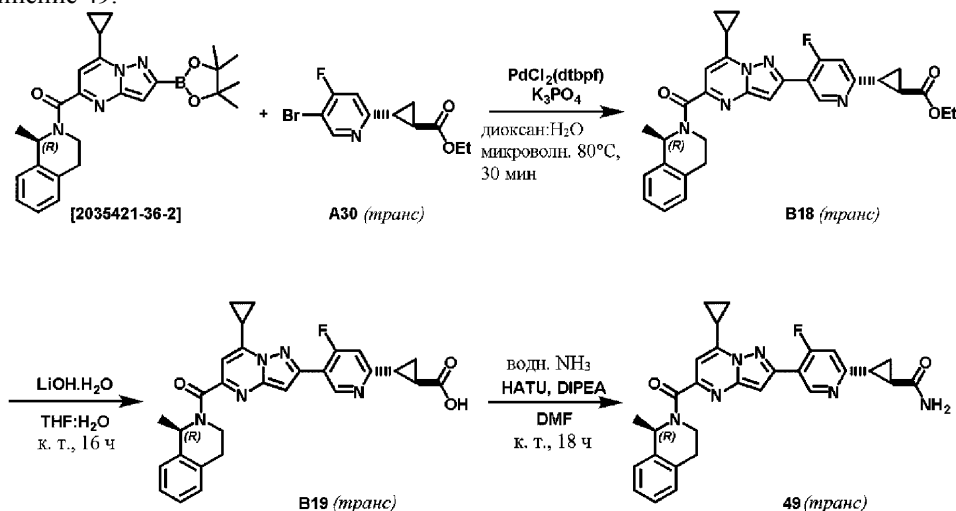
Соединение 40.

(1S,2R)-2-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропил-N-метилкарбамат.



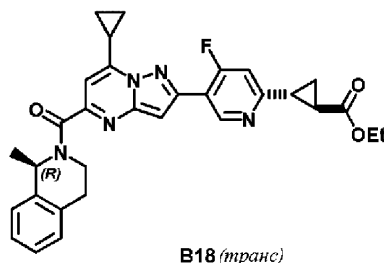
Соединение 40 синтезировали из промежуточного соединения А26 и (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-36-2] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 39. Соединение 40 (120 мг, 56%) получали в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 49.



Промежуточное соединение B18.

Этил-транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат.

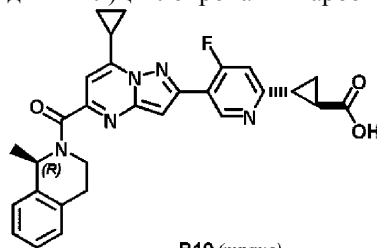


B18 (trans)

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение A30 (111 мг, 385 мкмоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (285 мг, 385 мкмоль, чистота 62%), трехосновный фосфат калия (245 мг, 1,16 ммоль), 1,4-диоксан (2,7 мл) и H_2O (0,7 мл) и продували азотом. Добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (25,1 мг, 38,5 мкмоль). Смесь снова продували азотом и нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 30-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20 до 20:80), получая промежуточное соединение B18 (182 мг, 88%).

Промежуточное соединение B19.

Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

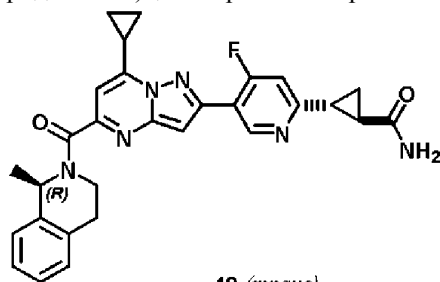


B19 (trans)

К раствору промежуточного соединения B18 (180 мг, 334 мкмоль) в THF (2,9 мл) и H_2O (0,9 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (42,0 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO_4 до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали водой, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:48,75:1,25 до 0:97,5:2,5). Остаток растворяли в MeCN и продукт сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч, получая промежуточное соединение B19 (140 мг, 82%).

Соединение 49.

Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.

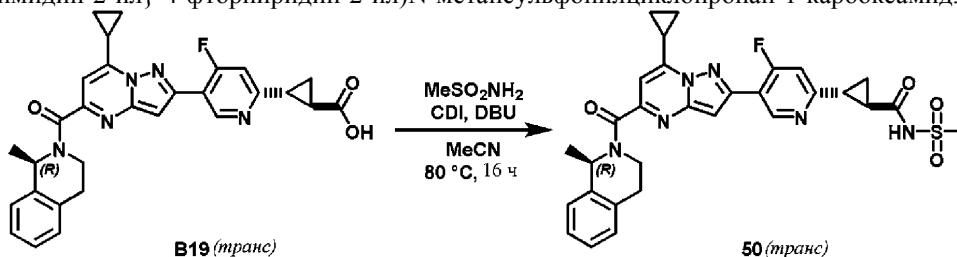


49 (транс)

Смесь промежуточного соединения B19 (66,0 мг, 129 мкмоль), HATU (73,6 мг, 194 мкмоль) и DIPEA (66,7 мкл, 387 мкмоль) в DMF (3,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 43,6 мкл, 645 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 65:35 до 25:75), получая после лиофилизации (MeCN/H₂O) соединение 49 (52 мг, 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 50.

Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)N-метансульфонилциклопропан-1-карбоксамид.

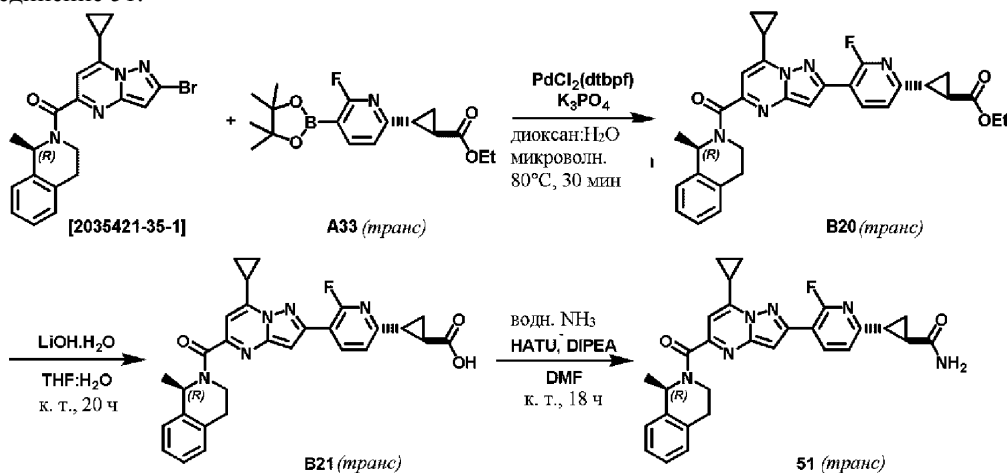


B19 (транс)

50 (транс)

Смесь промежуточного соединения B19 (63,0 мг, 123 мкмоль) и CDI (30,0 мг, 185 мкмоль) в MeCN (1,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Вносили DBU (36,8 мкл, 246 мкмоль) и метансульфонамид (23,4 мг, 246 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH от 99:1 до 80:20), получая после лиофилизации (MeCN/H₂O) соединение 50 (55 мг, 76%).

Соединение 51.



[2035421-35-1]

A33 (транс)

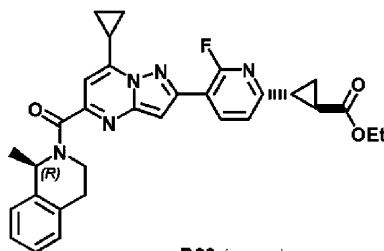
B20 (транс)

B21 (транс)

51 (транс)

Промежуточное соединение B20.

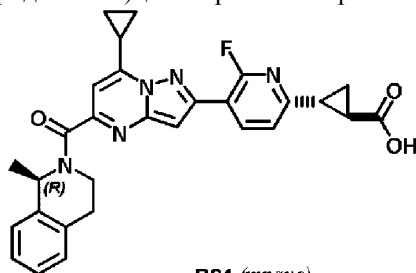
Этил-транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксилат.

**B20** (*транс*)

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-{2-бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил}-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-35-1] (95,6 мг, 226 мкмоль), промежуточное соединение A33 (91,0 мг, 271 мкмоль), трехосновный фосфат калия (164 мг, 773 мкмоль), 1,4-диоксан (3,5 мл) и H₂O (1,2 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (16,2 мг, 24,9 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и воду. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 50:50), получая промежуточное соединение B20 (128 мг, 98%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Промежуточное соединение B21.

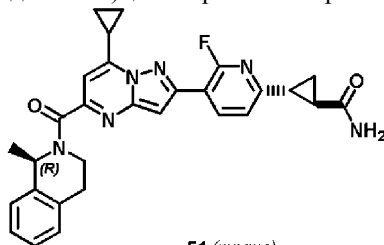
Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

**B21** (*транс*)

В раствор промежуточного соединения B20 (113 мг, 195 мкмоль) в H₂O (1,5 мл) и THF (3,2 мл) вносили гидроксида лития моногидрат (24,6 мг, 587 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток (102 мг) растворяли в толуоле и упаривали (дважды), получая промежуточное соединение B21 (111 мг, 95%, чистота 85%) в виде желтоватой смолы.

Соединение 51.

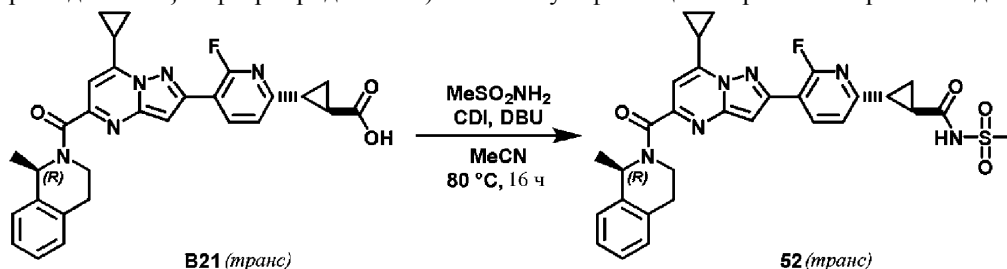
Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)циклопропан-1-карбоксамид.

**51** (*транс*)

Смесь промежуточного соединения B21 (55,0 мг, 91,4 мкмоль, чистота 85%), NATU (52,1 мг, 137 мкмоль) и DIPEA (50 мкл, 0,29 ммоль) в DMF (2,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 32 мкл, 474 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 98:2). Остаток (34 мг) солибилизировали в MeOH (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 51 (29 мг, 62%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 52.

Транс-2-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло [1,5-а]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)-N-метансульфонилциклопропан-1-карбоксамид.

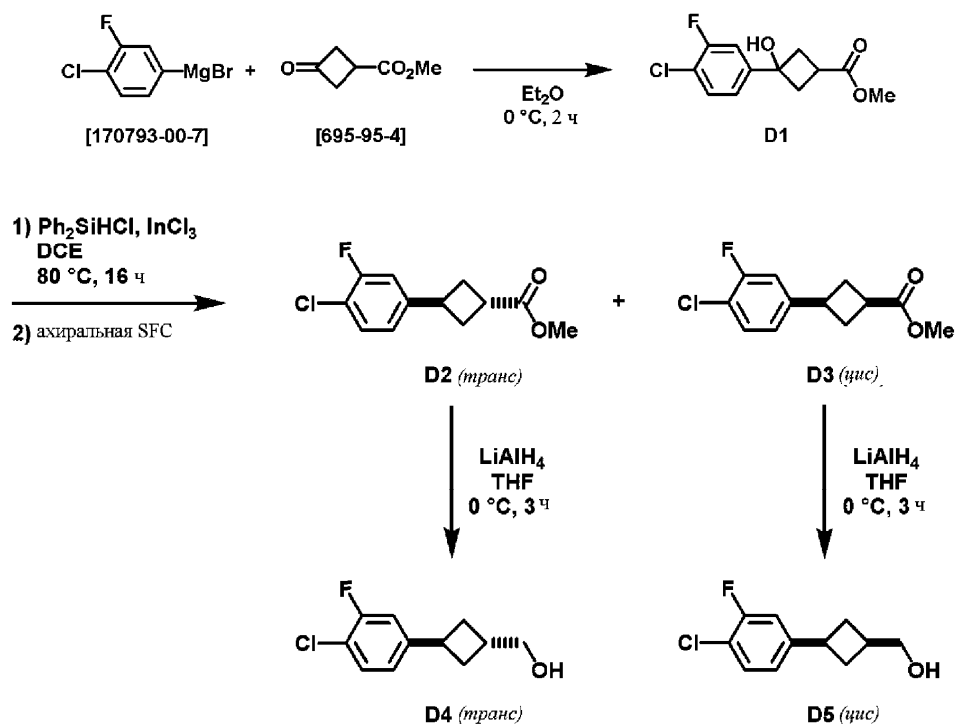


Смесь промежуточного соединения B21 (55,0 мг, 91,4 мкмоль, чистота 85%) и CDI (17,8 мг, 0,11 ммоль) в MeCN (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Вносили DBU (20,5 мкл, 137 мкмоль) и метансульфонамид (13,0 мг, 137 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли соляной раствор, 1 н. водный раствор HCl и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 99:1). Остаток кристаллизовали из MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и сушили при высоком вакууме при 50°C в течение 18 ч. Продукт (40 мг) растворяли в MeCN (2 мл), добавляли воду (10 мл) и лиофилизировали. Остаток (36 мг) очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3)/MeCN от 85:15 до 55:45), получая соединение 52 (26 мг, 48%) в виде твердого вещества белого цвета.

В.2. Получение соединений формулы (I) с $n=2$.

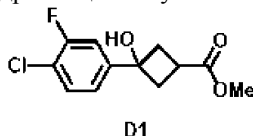
В.2.1. Синтез промежуточных соединений.

В.2.1.1. Синтез промежуточных соединений D4 и D5.



Промежуточное соединение D1.

Метил 3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-гидроксидиклобутан-1-карбоксилат.



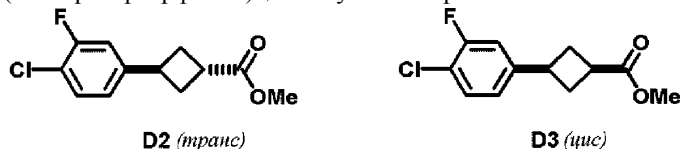
4-Хлор-3-фторфенилмагнийбромид [170793-00-7] (0,5 М в THF, 13,6 мл, 6,83 ммоль) вносили в раствор метил-3-оксодиклобутанкарбоксилата [695-95-4] (0,74 мл, 7,04 ммоль) в Et_2O (70 мл) при 0°C. Реак-

ционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение D1 (1,47 г, 83%) в виде желтого масла.

Промежуточные соединения D2 и D3.

D2. Метил-транс-3-(4-хлор-3-фторфенил)циклобутан-1-карбоксилат.

D3. Метил-цис-3-(4-хлор-3-фторфенил)циклобутан-1-карбоксилат.

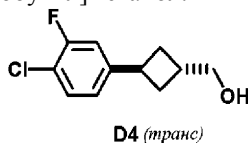


Дифенилхлорсилан (2,30 мл, 11,7 ммоль) вносили в смесь промежуточного соединения D1 (1,47 г, 5,68 ммоль) и хлорида индия (65,2 мг, 295 мкмоль) в DCE (8 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь выливали в раствор EtOAc и воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 40 г Interchim®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение D3 (266 мг, 19%) и две фракции А (268 мг) и В (536 мг) в виде смеси диастереоизомеров. Фракцию В очищали с помощью препаративной ЖХ (неподвижная фаза: диоксид кремния с зернами нерегулярной формы, 150 г, подвижная фаза: гептан/EtOAc 95:5), получая смесь диастереоизомеров (210 мг). Остаток объединяли с фракцией А и смесь очищали с помощью ахиральной СКФ-хроматографии (неподвижная фаза: Chiralpak IA 5 мкм, 250 * 20 мм, подвижная фаза: 95% CO_2 , 5% MeOH), получая промежуточное соединение D2 (300 мг, 22%) и промежуточное соединение D3 (67 мг, 5%) в виде бесцветных масел.

Промежуточное соединение D4.

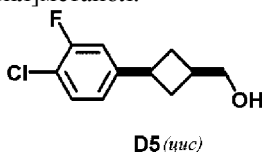
[транс-3-(4-Хлор-3-фторфенил)циклобутил]метанол.



Алюминийгидрид лития (1,0 М в THF, 0,95 мл, 0,95 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения D2 (225 мг, 927 мкмоль) в THF (9 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакцию гасили, осторожно добавляя воду (32 мкл) при 0°C, а затем 3 М водный раствор NaOH (32 мкл) и воду (64 мкл). Затем смесь разбавляли, используя EtOAc. Добавляли раствор соли Рошелля и слои разделяли. Органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали досуха, получая промежуточное соединение D4 (286 мг, колич., чистота 70%) в виде бесцветного масла.

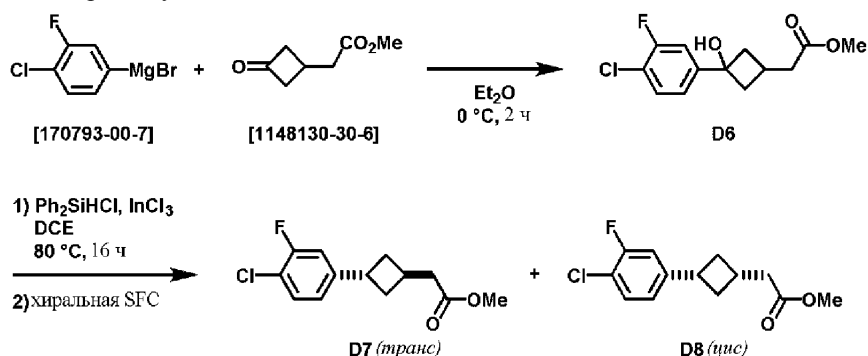
Промежуточное соединение D5.

[цис-3-(4-Хлор-3-фторфенил)циклобутил]метанол.



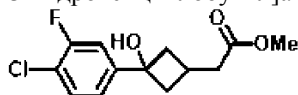
Промежуточное соединение D5 синтезировали из промежуточного соединения D3 в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения D4. Промежуточное соединение D5 (221 мг, колич.) получали в виде бесцветного масла.

В.2.1.2. Синтез промежуточных соединений D7 и D8.



Промежуточное соединение D6.

Метил-2-[3-(4-хлор-3-фторфенил)-3-гидроксициклобутил]ацетат.



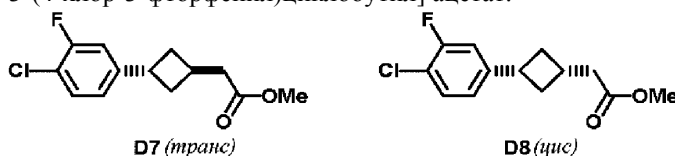
D6

4-Хлор-3-фторфенилмагнийбромид [170793-00-7] (13,7 мл, 6,83 ммоль) вносили в раствор метил-2-(3-оксоциклобутил)ацетата [1148130-30-6] (1,00 г, 7,04 ммоль) в Et₂O (70 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 50:50), получая промежуточное соединение D6 (1,15 г, 61%) в виде бесцветного масла.

Промежуточные соединения D7 и D8.

D7. Метил-2-[транс-3-(4-хлор-3-фторфенил)циклобутил]ацетат.

D8. Метил-2-[цис-3-(4-хлор-3-фторфенил)циклобутил]ацетат.

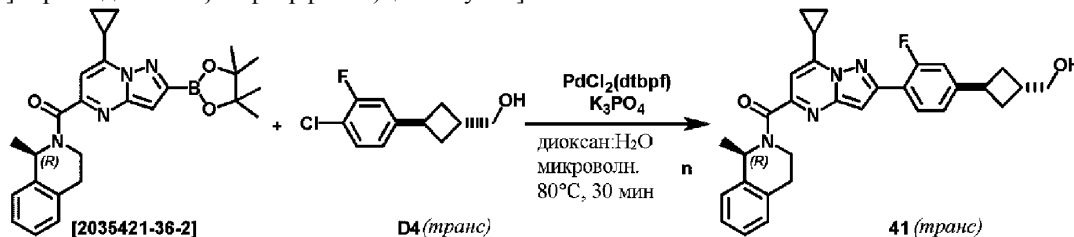


Дифенилхлорсилан (1,70 мл, 8,65 ммоль) вносили в смесь промежуточного соединения D6 (1,15 г, 4,22 ммоль) и хлорида индия (48,4 мг, 219 мкмоль) в DCE (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь выливали в раствор EtOAc и воды. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 15-30 мкм, 80 г Interchim®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 50:50). Диастереоизомеры (684 мг) разделяли с помощью хиральной СКФ-хроматографии (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 96% CO₂, 4% i-PrOH), получая промежуточное соединение D8 (313 мг, 29%) и промежуточное соединение D7 (158 мг, 15%).

В.2.2. Синтез конечных соединений.

Соединение 41.

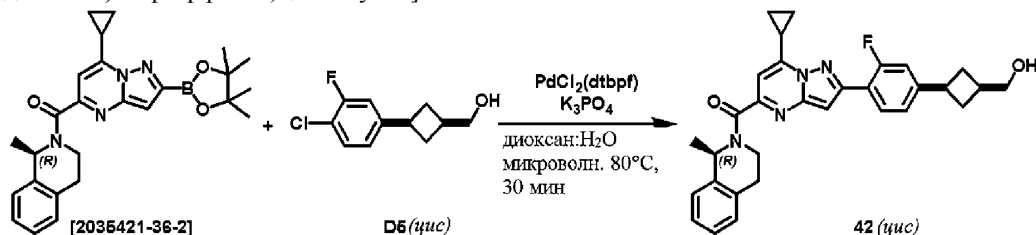
[транс-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]метанол.



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (392 мг, 582 мкмоль, чистота 68%), промежуточное соединение D4 (200 мг, 932 мкмоль), трехосновный фосфат калия (551 мг, 2,60 ммоль), 1,4-диоксан (7 мл) и H₂O (3 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (84,7 мг, 130 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotope® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и воду, и отфильтровывали через слой Celite®. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали соляным раствором (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 20:80). Остаток очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкости (MeCN, 2-3 мл), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN от 60:40 до 0:100). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли, концентрировали досуха и выпаривали вместе с MeCN, получая соединение 41 (116 мг, 39%) в виде белой пены.

Соединение 42.

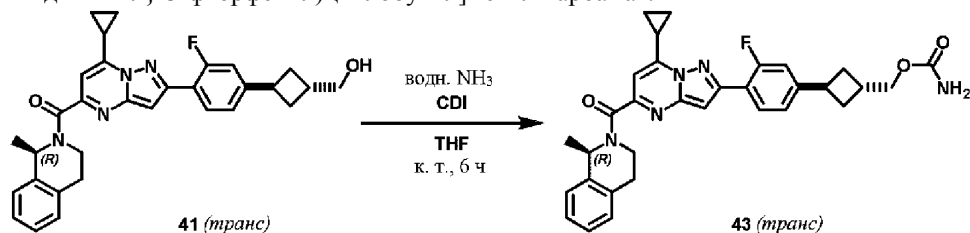
[цис-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]метанол.



Соединение 42 синтезировали из промежуточного соединения D5 и (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-36-2] в соответствии с методикой, описанной для синтеза соединения 41. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 20:80). Остаток очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкости (MeCN, 2-3 мл), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3)/MeCN от 60:40 до 0:100). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли, концентрировали досуха, выпаривали вместе с MeCN и сушили под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 42 (154 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 43.

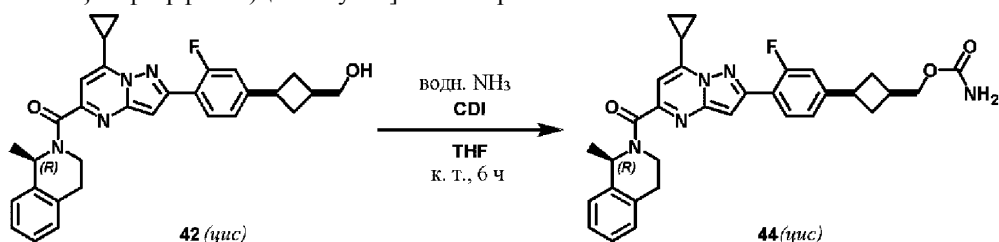
[транс-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]метил-карбамат.



CDI (41,9 мг, 259 мкмоль) вносили в раствор соединения 41 (66,0 мг, 129 мкмоль) в THF (0,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли аммиак (28% в H_2O , 484 мкл, 7,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (дважды), водой и соляным раствором (дважды), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 43 (42 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета.

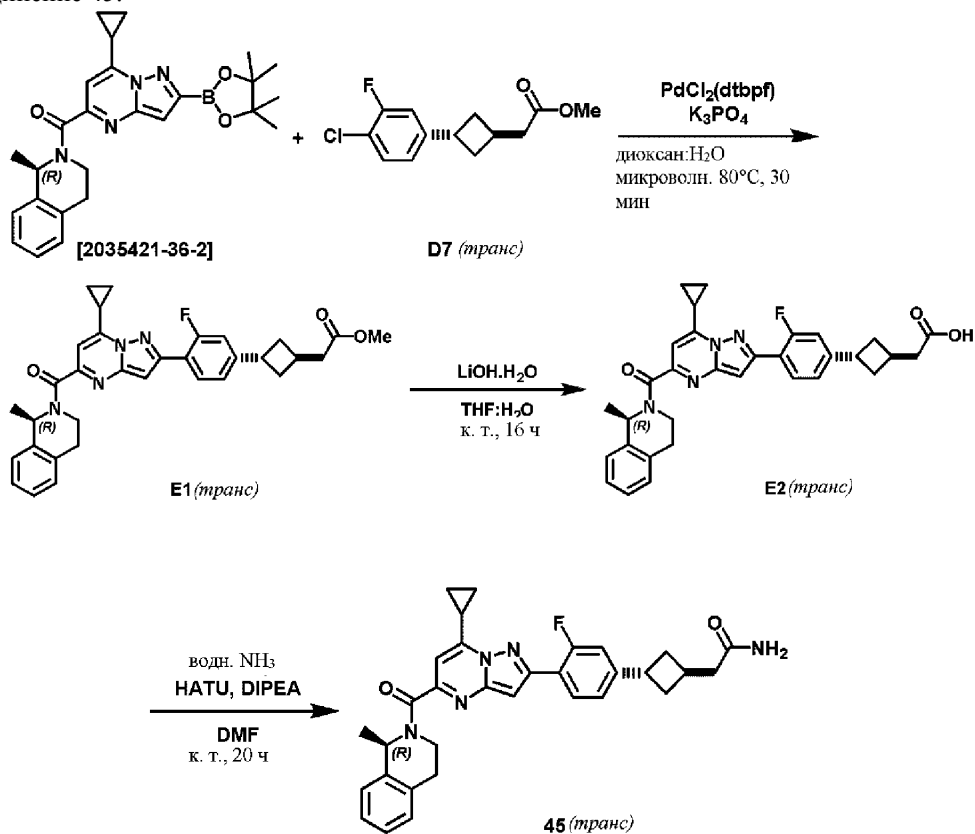
Соединение 44.

[цис-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]метил-карбамат.



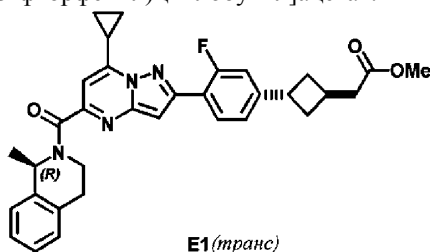
CDI (46,4 мг, 286 мкмоль) вносили в раствор соединения 42 (73,0 мг, 143 мкмоль) в THF (0,9 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли аммиак (28% в H_2O , 535 мкл, 7,92 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь объединяли с другим образцом (20,0 мг, 39,2 мкмоль) и разбавляли, используя EtOAc, воду и соляной раствор. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (дважды) и соляным раствором, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в MeCN (дважды) и концентрировали досуха. Продукт высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 44 (52 мг, 52%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 45.



Промежуточное соединение E1.

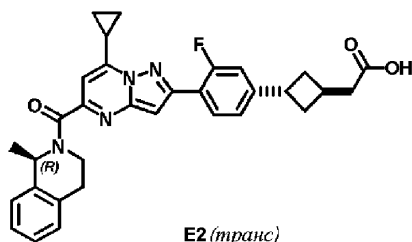
Метил-2-[транс-3-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетат.



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (284 мг, 385 ммоль, чистота 62%), промежуточное соединение D7 (158 мг, 615 мкмоль), трехосновный фосфат калия (364 мг, 1,71 ммоль), 1,4-диоксан (3,5 мл) и H₂O (1,4 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (56,0 мг, 85,9 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Органический слой промывали водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 30:70), получая промежуточное соединение E1 (138 мг, 65%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение E2.

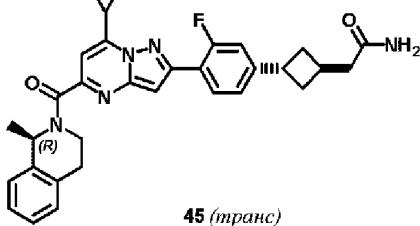
2-[транс-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]уксусная кислота.



К раствору промежуточного соединения E1 (138 мг, 0,25 ммоль) в THF (2,2 мл) и H₂O (0,77 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (32,3 мг, 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO₄ до достижения pH 3 и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором и водой (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая промежуточное соединение E2 (140 мг, 94%) в виде твердого вещества желтого цвета.

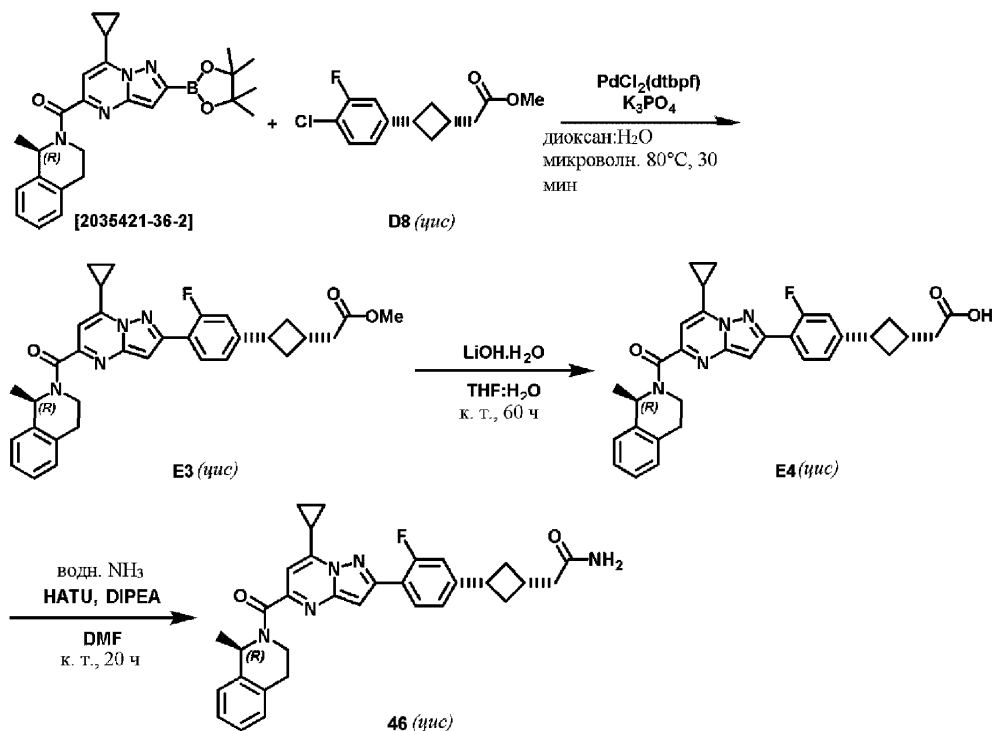
Соединение 45.

2-[транс-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетамид.



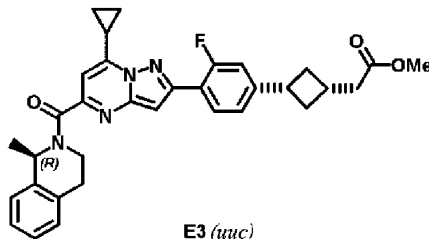
Во флакон с завинчивающейся крышкой к смеси промежуточного соединения E2 (70,0 мг, 117 мкмоль) и DIPEA (60,5 мкл, 0,35 ммоль) в DMF (1,1 мл) добавляли HATU (66,7 мг, 175 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 221 мкл, 3,51 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100). Остаток (30 мг) разбавляли, используя EtOAc, и обрабатывали ультразвуком. Наблюдали выпадение осадка. Суспензию концентрировали досуха и сушили под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 45 (28 мг, 45%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 46.



Промежуточное соединение E3.

Метил-2-[цис-3-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетат.

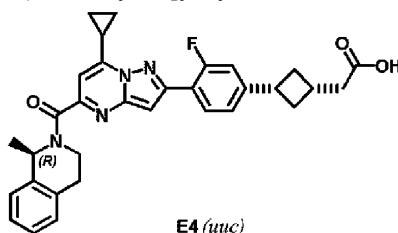


E3 (цис)

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (563 мг, 762 мкмоль, чистота 62%), промежуточное соединение D8 (313 мг, 1,22 ммоль), трехосновный фосфат калия (721 мг, 3,40 ммоль), 1,4-диоксан (10,4 мл) и H₂O (2,7 мл) и продували азотом. Вносили [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (111 мг, 170 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage ® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и органическую фазу промывали водным раствором NaHCO₃ и соляным раствором, сушили над MgSO₄, отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 30:70), получая промежуточное соединение E3 (227 мг, 54%) в виде бежевой пены.

Промежуточное соединение E4.

2-[цис-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]уксусная кислота.

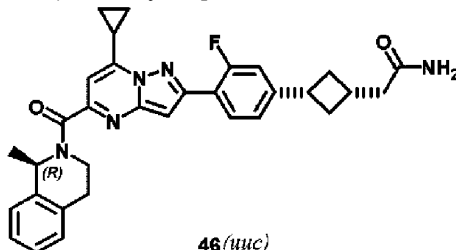


E4 (цис)

К раствору промежуточного соединения E3 (225 мг, 407 мкмоль) в THF (3,6 мл) и H₂O (1,2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (52,7 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 60 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором и водой (дважды), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая промежуточное соединение E4 (221 мг, 93%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Соединение 46.

2-[цис-3-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетамид.



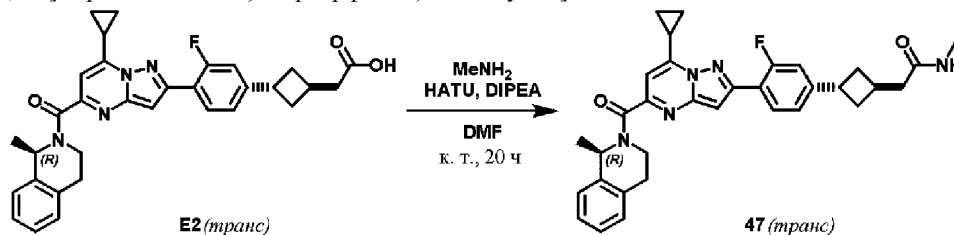
46 (цис)

Во флакон с завинчивающейся крышкой к смеси промежуточного соединения E4 (110 мг, 188 мкмоль, чистота 92%) и DIPEA (97,1 мкл, 564 мкмоль) в DMF (1,8 мл) добавляли NATU (107 мг, 282 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 356 мкл, 5,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100). Остаток (61 мг) разбавляли, используя Et₂O, и раствор обрабатывали ультразвуком. Получали осадок. Суспензию концентрировали досуха и сушили под высоким вакуумом при 60°C в течение

16 ч, получая соединение 46 (58 мг, 57%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 47.

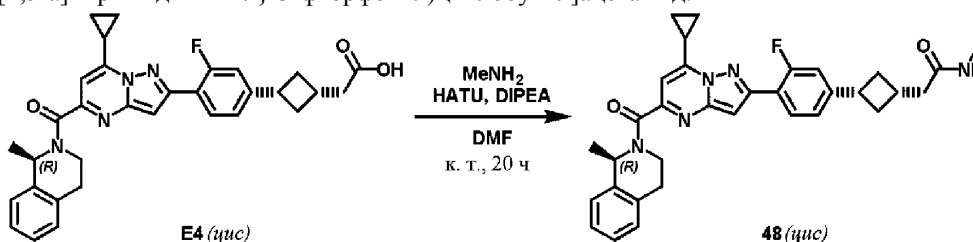
N-Метил-2-[транс-3-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетамид.



Во флакон с завинчивающейся крышкой к смеси промежуточного соединения E2 (70,0 мг, 117 мкмоль) и DIPEA (70,5 мкл, 409 мкмоль) в DMF (1,1 мл) добавляли HATU (66,7 мг, 175 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли метиламин (2,0 М в THF, 409 мкл, 818 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO₄, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100). К остатку (37 мг) добавляли Et₂O. Смесь обрабатывали ультразвуком. Образуется осадок, и суспензию концентрировали досуха. Продукт высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 47 (36 мг, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 48.

N-Метил-2-[цис-3-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклобутил]ацетамид.



Соединение 48 синтезировали из промежуточного соединения E4 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 47. Сырую смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100). К остатку (80 мг) добавляли Et₂O и обрабатывали ультразвуком. Получали осадок. Суспензию концентрировали досуха и сушили под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 48 (75 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

С. Идентификация соединения.

¹H ЯМР.

Спектры ¹H ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с применением внутренней дейтериевой стабилизации, оснащенном реверсивной измерительной головкой для детектирования двойного резонанса (¹H, ¹³C, SEI) с z-градиентами и работающем при 400 МГц для протона и при 100 МГц для углерода, а также на спектрометре Bruker Avance 500 МГц, оснащенном измерительной головкой Bruker 5 мм BBFO с z-градиентами и работающем при 500 МГц для протона и при 125 МГц для углерода.

ЯМР-спектры записывали при температуре окружающей среды, если не указано иное.

Данные приведены следующим образом: химический сдвиг указан в частях на миллион (ppm) относительно TMS (δ=0 ppm), который применяли в качестве внутреннего стандарта, интеграция, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, quin=квинтуплет, sex=секступлет, m=мультиплет, b=широкий или их комбинация), константа(константы) взаимодействия J указана(указаны) в герцах (Гц).

Соединение 1.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,67 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,4, 4,3 Гц, 1H), 3,42-3,54 (m, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,44 (m, 5H), 0,98 (t, J=6,9 Гц, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 4,96 (q,

J=6,9 Гц, 1H), 4,67 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 1,88-1,93 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,44 (m, 5H), 0,98 (t, J=6,9 Гц, 2H).

Соединение 2.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,13 (br s, 1H), 8,11 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 7,06-7,36 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 3,47 (br t, J=11,8 Гц, 1H), 2,82-3,07 (m, 2H), 2,72 (brd, J=16,4 Гц, 1H), 1,63 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 1,53 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,11-1,20 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,13 (br s, 1H), 8,11 (br t, J=7,4 Гц, 1H), 7,06-7,36 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,56 (br d, J=11,3 Гц, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 3H), 1,63 (br t, J=6,9 Гц, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,11-1,20 (m, 2H).

Соединение 3.

Основной ротамер (65%)

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,29 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,87-3,05 (m, 2H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,71 (dt, J=9,3, 5,4 Гц, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,10-7,29 (m, 6H), 7,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,87-3,05 (m, 3H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,71 (dt, J=9,3, 5,4 Гц, 1H), 1,58-1,65 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Соединение 4.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (br s, 1H), 7,05-7,38 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 2,85-3,08 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 1,78 (br s, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (br s, 1H), 7,05-7,38 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,56 (br d, J=13,1 Гц, 1H), 3,40-3,52 (m, 2H), 2,85-3,08 (m, 3H), 2,57-2,65 (m, 1H), 1,78 (br s, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Соединение 5.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (br s, 1H), 8,12 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,35 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,34 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,4, 4,6 Гц, 1H), 2,82-3,08 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,66 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,28 (br s, 1H), 8,12 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,35 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,82-3,08 (m, 3H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 1H), 1,66 (t, J=7,3 Гц, 2H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Соединение 7.

Основной ротамер (65%)

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,95 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,23-1,44 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,61 (br s, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,95 (br s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 3H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,23-1,44 (m, 6H).

Соединение 8.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,45 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,41 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 4H), 6,98 (br s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,82 (dd, J=13,4, 3,9 Гц, 1H), 3,42-3,54 (m, 1H), 2,83-3,07 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,53 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,26-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,45 (br d, J=8,2 Гц, 1H),

7,41 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 5H), 6,98 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,98 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (br dd, J=12,3, 3,8 Гц, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,07 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,56 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,26-1,40 (m, 4H).

Соединение 9.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,22-7,33 (m, 3H), 6,98-7,20 (m, 5H), 6,85 (s, 1H), 5,53 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,75 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,40 (br t, J=11,2 Гц, 1H), 2,76-3,01 (m, 2H), 2,65 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,06 (dt, J=20,8, 7,3 Гц, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,46 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,60 (br s, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 6,98-7,20 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 4,91 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,49 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,76-3,01 (m, 3H), 2,23-2,29 (m, 1H), 2,06 (dt, J=20,8, 7,3 Гц, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,49 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,26-1,34 (m, 2H), 1,14-1,25 (m, 2H).

Соединение 10.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,38 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,54 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,7, 5,2 Гц, 1H), 3,37-3,46 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 2H), 2,72-2,77 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,40 (br dt, J=9,4, 4,6 Гц, 1H), 1,25-1,38 (m, 5H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,79 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4,71 (br dd, J=13,2, 5,0 Гц, 1H), 3,18-3,25 (m, 1H), 2,91-3,00 (m, 3H), 2,29-2,35 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40 (br dt, J=9,4, 4,6 Гц, 1H), 1,25-1,38 (m, 5H).

Соединение 11.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,10 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (d, J=1,6 Гц, 1H), 5,38 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,91 (br dd, J=13,7, 4,9 Гц, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,72-2,92 (m, 1H), 2,59 (br dd, J=15,9, 1,7 Гц, 1H), 2,30-2,35 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,41 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,10 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,97 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,76 (q, J=4,8 Гц, 1H), 4,65-4,71 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,72-2,92 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 1,91-1,97 (m, 1H), 1,47 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,41 (m, 6H).

Соединение 12.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,04-8,13 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J=13,6, 5,1, 1,3 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,63 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,30-2,38 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,19-1,39 (m, 5H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,04-8,13 (m, 2H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,63 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,30-2,38 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,42 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,19-1,39 (m, 5H).

Соединение 13.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,97 (br s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,42 (br s, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,47 (dt, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 1,32-1,42 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,97 (br s, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,42 (br s, 1H), 1,88 (br s, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,47 (dt, J=9,2, 4,7 Гц, 1H), 1,32-1,42 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H).

Соединение 14.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,2 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 4,3 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,82-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=15,7 Гц, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H),

1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,41 (dt, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 1,22-1,38 (m, 5H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,55 (d, J=12,1 Гц, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,07-3,16 (m, 2H), 2,82-3,07 (m, 3H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,41 (dt, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 1,22-1,38 (m, 5H), 1,03 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 15.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,1, 3,0 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 2,82-3,14 (m, 4H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,38-1,47 (m, 3H), 1,23-1,38 (m, 5H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,82-3,14 (m, 5H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,38-1,47 (m, 3H), 1,23-1,38 (m, 5H), 0,86 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 16.

Основной ротамер (70%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (br s, 1H), 8,09 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,13-7,26 (m, 5H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,75-5,89 (m, 1H), 5,54-5,65 (m, 1H), 5,16 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 5,07 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,70-3,85 (m, 3H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,36 (s, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,23-1,39 (m, 5H).

Минорный ротамер (30%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (br s, 1H), 8,09 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,26 (m, 5H), 7,05-7,13 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,75-5,89 (m, 1H), 5,16 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 5,07 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 4,94-5,00 (m, 1H), 4,55 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,70-3,85 (m, 2H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,36 (s, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,41-1,47 (m, 1H), 1,23-1,39 (m, 5H).

Соединение 17.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,64 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,81 (br dd, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,13 (t, J=2,3 Гц, 1H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,44 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,31-1,41 (m, 3H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,64 (br t, J=5,1 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 3,88-3,96 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,13 (t, J=2,3 Гц, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,44 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,31-1,41 (m, 3H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Соединение 18.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=14,1, 4,0 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H частично скрыт H₂O пик), 2,82-3,07 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,67 (br t, J=6,6 Гц, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 3H), 1,45 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,31-1,41 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (br t, J=5,3 Гц, 1H), 8,10 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=11,6 Гц, 1H), 3,28-3,41 (m, 2H частично скрыт H₂O пик), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 3H), 2,67 (br t, J=6,6 Гц, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 3H), 1,45 (dt, J=9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,31-1,41 (m, 3H), 1,23-1,31 (m, 2H).

Соединение 19.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,60 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,85 (sxt, J=6,9 Гц, 1H), 4,68-4,77 (m, 2H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,82 (br dd, J=13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,33-2,39 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,44 (dt, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 1,32-1,41 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (br d, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,85 (sxt, J=6,9 Гц, 1H), 4,68-4,77 (m, 2H), 4,56 (br d, J=12,6 Гц,

1H), 4,43 (t, J=6,1 Гц, 2H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,33-2,39 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 1,55 (brd, J=6,6 Гц, 3H), 1,44 (dt, J=9,0, 4,7 Гц, 1H), 1,32-1,41 (m, 3H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Соединение 20.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 77°C) δ ppm 8,01-8,17 (m, 2H), 7,00-7,33 (m, 7H), 6,76-6,87 (m, 1H), 5,60 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 3,85 (br dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 3,44-3,55 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,33 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,53 (br d, J=5,0 Гц, 3H), 1,17-1,45 (m, 9H), 0,65 (br s, 2H), 0,51 (br s, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆, 77°C) δ ppm 8,01-8,17 (m, 2H), 7,00-7,33 (m, 7H), 6,76-6,87 (m, 1H), 4,98-5,10 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 3H), 2,33 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 1,89 (br s, 1H), 1,53 (br d, J=5,0 Гц, 3H), 1,17-1,45 (m, 9H), 0,65 (br s, 2H), 0,51 (brs, 2H).

Соединение 21.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (br t, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,68 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 3,45-3,51 (m, 1H), 3,42 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (q, J=5,5 Гц, 2H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,53 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,42 (dt, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,24-1,39 (m, 5H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (br t, J=4,9 Гц, 1H), 8,09 (br t, J=7,7 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,68 (br t, J=5,0 Гц, 1H), 4,55 (brd, J=14,8 Гц, 1H), 3,42 (q, J=5,4 Гц, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,17 (q, J=5,5 Гц, 2H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,32-2,38 (m, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,55 (brd, J=6,9 Гц, 3H), 1,42 (dt, J=8,7, 4,5 Гц, 1H), 1,24-1,39 (m, 5H).

Соединение 22.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,28 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,39 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,52 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,20-1,39 (m, 5H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (br t, J=7,8 Гц, 1H), 7,06-7,28 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,90-3,06 (m, 2H), 2,83-2,90 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,39 (t, J=6,6 Гц, 2H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,20-1,39 (m, 5H).

Соединение 23.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,27 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 2H), 3,28-3,34 (m, 2H частично скрыт H₂O пик), 2,86-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,21 (dt, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,21-1,39 (m, 5H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-7,27 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 3,59-3,68 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,28-3,34 (m, 2H частично скрыт H₂O пик), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,36-2,43 (m, 1H), 2,21 (dt, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,84-1,93 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,21-1,39 (m, 5H).

Соединение 24.

Основной ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 8,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,29 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 4,4 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,06 (s, 1H), 8,12 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,10-7,29 (m, 6H), 7,07 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,3, 3,8 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Соединение 25.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,96 (s, 1H), 8,12 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,29 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=12,6, 4,0 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,40 (q,

J=7,1 Гц, 2H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,53-2,58 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,96 (s, 1H), 8,12 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,05-7,29 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,40 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,53-2,58 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,12-2,19 (m, 1H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H), 1,23 (t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 26.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,01 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,28 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,53-2,57 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,06-2,18 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,01 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-7,28 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,53-2,57 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,06-2,18 (m, 2H), 1,50-1,63 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Соединение 27.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,02 (s, 1H), 8,12 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,34 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,2 Гц, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 5H), 1,05-1,13 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,02 (s, 1H), 8,12 (br t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,34 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 4H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,49-1,62 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 5H), 1,05-1,13 (m, 4H).

Соединение 28.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,07 (s, 1H), 8,12 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,02 (d, J=5,6 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,53 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,9, 4,8 Гц, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,82-3,01 (m, 2H), 2,74 (br dd, J=15,9, 2,8 Гц, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,07 (s, 1H), 8,11 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, J=5,1 Гц, 1H), 4,89 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,71 (br dd, J=12,6, 4,5 Гц, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,82-3,01 (m, 3H), 2,53-2,59 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H).

Соединение 29.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,59 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,1, 4,5 Гц, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H частично скрыт H₂O пик), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,31-1,42 (m, 3H), 1,19-1,30 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 7H), 6,94 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,26-2,32 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,54 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,42 (m, 3H), 1,19-1,30 (m, 3H).

Соединение 30.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,33 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=12,6, 5,1 Гц, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 1H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,37-2,44 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,18-1,40 (m, 6H), 0,53-0,59 (m, 2H), 0,31-0,36 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 6,33 (d, J=3,0 Гц, 1H), 6,14 (d, J=2,0 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=10,5 Гц, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,37-2,44 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,18-1,40 (m, 6H), 0,53-0,59 (m, 2H), 0,31-0,36 (m, 2H).

Соединение 31.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (dd, J=6,6, 3,2 Гц, 2H), 7,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08-7,27 (m, 6H), 5,64 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,00 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,03-3,11 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,73-2,77 (m, 1H), 2,25 (dt, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 1H), 1,10-1,15 (m, 1H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (dd, J=6,6, 2,8 Гц, 2H), 7,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,71 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,08-7,27 (m, 7H), 5,14 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,60 (br dd, J=12,9, 4,1 Гц, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,25 (dt, J=8,8, 4,7 Гц, 1H), 1,74-1,80 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 1H), 1,10-1,15 (m, 1H).

Соединение 32.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,29 (dd, J=6,5, 3,0 Гц, 2H), 7,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 6H), 5,64 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,00 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,73-2,78 (m, 1H), 2,23-2,29 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H), 1,10-1,16 (m, 1H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,26 (dd, J=6,6, 2,8 Гц, 2H), 7,98 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,62-7,73 (m, 4H), 7,41 (s, 1H), 7,09-7,27 (m, 7H), 5,15 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,60 (br dd, J=12,8, 4,3 Гц, 1H), 3,50-3,58 (m, 1H), 2,85-3,12 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,23-2,29 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H), 1,10-1,16 (m, 1H).

Соединение 33.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 2H), 2,71-2,80 (m, 1H), 2,66-2,71 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,20-1,39 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,71-2,80 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,20-1,39 (m, 6H).

Соединение 34.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (d, J=4,4 Гц, 1H), 8,08 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 4H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 4H).

Соединение 35.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,46-1,51 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 4H), 0,62-0,72 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,07 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 4H), 1,99-2,06 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,46-1,51 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 4H), 0,62-0,72 (m, 4H).

Соединение 36.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=14,1, 4,0 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,24-1,39 (m, 6H).

Минорный ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,98 (s,

3H), 2,75-2,81 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,24-1,39 (m, 6H).

Соединение 37.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,52-2,59 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,41 (m, 12H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 7H), 6,85 (s, 1H), 5,05 (dd, J=7,6, 2,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,52-2,59 (m, 1H частично скрыт DMSO пик), 2,02-2,10 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21-1,41 (m, 12H).

Соединение 38.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 6,99-7,14 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,38 (m, 4H), 1,17-1,22 (m, 1H), 1,08 (q, J=6,3 Гц, 1H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,05 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,25 (m, 3H), 6,99-7,14 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,3 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,00-2,06 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,38 (m, 4H), 1,17-1,22 (m, 1H), 1,08 (q, J=6,3 Гц, 1H).

Соединение 39.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,52-6,79 (m, 2H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,4, 3,6 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 3H), 1,24-1,32 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,61 (br s, 1H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,6, 3,5 Гц, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 3H), 1,24-1,32 (m, 3H).

Соединение 40.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 7H), 6,89 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,10 (dt, J=6,3, 3,5 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,58 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,39 (m, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 8H), 6,86 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 4,10 (dt, J=6,3, 3,5 Гц, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,58 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,22-2,28 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,39 (m, 6H).

Соединение 41.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,30 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,61 (t, J=5,4 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,63 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=6,8, 5,5 Гц, 2H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,19 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 4H), 1,53 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,06-7,30 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,61 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=13,1, 3,0 Гц, 1H), 3,63 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,57 (dd, J=6,8, 5,5 Гц, 2H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,19 (dd, J=8,4, 6,8 Гц, 4H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Соединение 42.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,4, 3,3 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,40 (t, J=5,2 Гц, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,31-2,45 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,53 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,97 (q,

J=6,7 Гц, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,51 (t, J=5,2 Гц, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,40 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,31-2,45 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,55 (brd, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H).

Соединение 43.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,35 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,35-6,70 (br s, 2H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,11 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,82 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,73 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,13 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,35 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,35-6,70 (br s, 2H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 4,11 (d, J=7,3 Гц, 2H), 3,73 (quin, J=8,6 Гц, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,54-2,60 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Соединение 44.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,29 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,32-6,69 (br s, 2H), 5,59 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,94 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 1,91 (q, J=10,2 Гц, 2H), 1,53 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,06-7,29 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 6,32-6,69 (br s, 2H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,94 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,37-2,46 (m, 2H), 1,91 (q, J=10,2 Гц, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 2H).

Соединение 45.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,07-7,34 (m, 8H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,79-3,85 (m, 1H), 3,67 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,87-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,36 (s, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,07-7,34 (m, 8H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,67 (quin, J=8,4 Гц, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,87-3,06 (m, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,11-2,19 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,40 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H).

Соединение 46.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,27 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,72 (br s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,4, 3,6 Гц, 1H), 3,38-3,52 (m, 2H), 2,83-3,07 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,21 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,83 (q, J=10,2 Гц, 2H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,05-7,27 (m, 8H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (br s, 1H), 4,97 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,07 (m, 3H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,21 (d, J=6,9 Гц, 2H), 1,83 (q, J=10,2 Гц, 2H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 2H).

Соединение 47.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,30 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,4, 3,6 Гц, 1H), 3,67 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,57 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,38 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,12 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,77 (br d, J=4,1 Гц, 1H), 7,06-7,30 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,67 (quin, J=8,2 Гц, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,59-2,63 (m, 1H), 2,57 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,38 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,25-1,32 (m, 2H).

Соединение 48.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,39-3,51 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,56 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,54-2,55 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,22 (d, J=7,3 Гц, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,11 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 6,86 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=13,2, 3,5 Гц, 1H), 3,39-3,51 (m, 1H), 3,23-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,56 (d, J=4,7 Гц, 3H), 2,54-2,55 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 2H), 2,22 (d, J=7,3 Гц, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,32-1,39 (m, 2H), 1,25-1,31 (m, 2H).

Соединение 49.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,15 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,61 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 6,99 (br s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,80 (br ddd, J=13,6, 4,7, 1,3 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,54-2,57 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,25-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,15 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,61 (d, J=12,0 Гц, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,99 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,95 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,54-2,57 (m, 1H), 2,20-2,26 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,25-1,38 (m, 4H).

Соединение 50.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,11 (br s, 1H), 9,17 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=11,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,71 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,25-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,11 (br s, 1H), 9,17 (d, J=10,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J=11,7 Гц, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,95 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=11,8, 4,3 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24-3,29 (m, 1H), 2,84-3,05 (m, 3H), 2,74-2,79 (m, 1H), 2,40-2,46 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,56-1,60 (m, 1H), 1,55 (br d, J=7,3 Гц, 3H), 1,25-1,40 (m, 4H).

Соединение 51.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,59 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,80 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,39-1,44 (m, 1H), 1,32-1,39 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,59 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,26 (m, 4H), 7,05-7,09 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,55 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,17-2,23 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,39-1,44 (m, 1H), 1,32-1,39 (m, 3H), 1,22-1,32 (m, 3H).

Соединение 52.

Основной ротамер (65%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,2, 4,7 Гц, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,84-3,06 (m, 2H), 2,69-2,76 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,50-1,59 (m, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 12,09 (s, 1H), 8,57-8,63 (m, 1H), 7,64 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,14-7,21 (m, 3H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=13,1, 3,0 Гц, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,84-3,06 (m, 3H), 2,69-2,76 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,50-1,59 (m, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H).

Температуры плавления.

Для ряда соединений температуры плавления (т. пл.) определяли с помощью дифференциального сканирующего калориметра DSC 1 (Mettler Toledo). Температуры плавления измеряли с помощью температурного градиента 10°C/мин от 25 до 350°C. Указанные значения являются пиковыми значениями. Значения получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

№ соед.	Т. пл.	№ соед.	Т. пл.
4	254,07°C	27	177,21°C
7	280,69°C	28	286,12°C
10	302,90°C	30	213,73°C
11	300,14°C	32	186,79°C
12	258,18°C	34	232,53°C
15	238,10°C	35	255,06°C
16	240,35°C	36	196,25°C
18	212,72°C	39	297,87°C
19	248,97°C	40	274,46°C
24	166,75°C	42	129,63°C
25	171,93°C	44	300,97°C
26	160,53°C	48	143,95°C

Оптическое вращение.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра со светом с длиной волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C в DMF в качестве растворителя.

№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)	№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)
1	+19,62°	0,2549	27	+151,72°	0,29
2	-276,67°	0,3	28	+142,07°	0,29
3	+117,96°	0,284	29	+169,63°	0,27
4	+148,62°	0,29	30	+77,04°	0,27
5	+154,43°	0,2655	31	+143,73°	0,295
7	+126,59°	0,267	32	-193,46°	0,306
10	+129,96°	0,1385	33	+56,12°	0,2566
11	+115,17°	0,29	34	+65°	0,26
12	+122,67°	0,3	35	+77,78°	0,27
13	+171,58°	0,285	36	+35,2°	0,25
14	+124,77°	0,1619	37	+44,33°	0,2301
15	+129,22°	0,2221	38	+16,25°	0,277
16	+119,88°	0,2319	39	+41,57°	0,267
17	+106,21°	0,177	40	+53,79°	0,264
18	+122,99°	0,1805	41	-35,1°	0,302
19	+116,64°	0,1929	42	-35,5°	0,262
20	+130,23°	0,215	43	-32,18°	0,289
21	+129,71°	0,1673	44	-31,44°	0,299
22	+129,62°	0,26	45	-28,97°	0,252
23	+140,37°	0,27	46	-29,6°	0,277
24	+164,07°	0,27	47	-31,34°	0,268
25	+156,3°	0,27	48	-27,94°	0,272
26	+167,31°	0,26			

Е. Фармакологические примеры.

Е.1. Противовирусное действие.

Черные 384-луночные микропланшеты с прозрачным дном (Corning, Амстердам, Нидерланды) заполняли путем звукового выталкивания капли, используя устройство для манипуляций с жидкостями с эффектом Echo (Labcyte, Саннивейл, Калифорния). 200 нл исходных растворов соединений (100%

DMSO) переносили в планшеты для исследования. Выполняли 9 серийных 4-кратных разведений соединений, создавая одинаковую концентрацию соединений на сектор. Анализ инициировали путем добавления 10 мкл среды для культивирования в каждую лунку (среда RPMI без фенолового красного, 10% FBS, инактивированная нагреванием, 0,04% гентамицина (50 мг/мл). Все дополнительные стадии выполняли с использованием многоканального дозатора (Thermo Scientific, Эрембодегем, Бельгия). Затем в планшеты вносили вирус rgRSV224 (MOI=1), разведенный в среде для культивирования. Вирус rgRSV224 представляет собой сконструированный вирус, который включает дополнительный ген GFP (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peebles ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13), и лицензия на который была приобретена у NIH (Бетесда, Мэриленд, США). В довершении всего вносили 20 мкл суспензии клеток HeLa (3000 клеток/лунка). Среда, инфицированные вирусом контрольные образцы и контрольные образцы с имитацией инфицирования включали в каждый тест. Лунки содержали 0,05% DMSO на объем. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO₂. Через три дня после воздействия вируса количественно оценивали вирусную репликацию путем измерения экспрессии GFP в клетках с помощью собственной разработки - лазерного микроскопа MSM (Tibotec, Берсе, Бельгия). EC₅₀ определяли как 50% ингибирующую концентрацию для экспрессии GFP. Параллельно инкубировали соединения в течение трех дней в наборе из белых 384-луночных титрационных микропланшетов (Corning) и определяли цитотоксичность соединений в клетках HeLa путем измерения содержания АТФ в клетках с применением набора ATPlite (Perkin Elmer, Завентем, Бельгия) в соответствии с инструкциями изготовителя. CC₅₀ определяли как 50% концентрацию для цитотоксичности.

Данные по противовирусной активности

№ соед.	RSV HELA EC ₅₀ (мкМ)	ТОКС. в HELA CC ₅₀ (мкМ)	№ соед.	RSV HELA EC ₅₀ (мкМ)	ТОКС. в HELA CC ₅₀ (мкМ)
1	0,062	41,832	28	0,037	53,433
2	0,084	42,528	29	2,359	>100
3	0,319	>100	30	0,049	40,842
4	0,120	44,004	31	0,040	35,201
5	0,098	41,824	32	0,061	37,273
7	0,030	>100	33	0,155	>100
8	0,332	34,366	34	0,022	>100
9	0,098	20,115	35	0,057	>100
10	0,014	>25	36	0,110	>100
11	0,044	N.A.	37	0,063	41,604
12	0,024	>100	38	0,159	50,384
13	0,731	49,807	39	0,082	12,488
14	0,170	>50	40	0,138	>100
15	0,408	>100	41	0,152	49,770
16	0,263	>100	42	0,263	69,225
17	0,182	>100	43	0,307	>100
18	0,076	>100	44	0,332	>100
19	0,095	>100	45	0,146	29,549
20	0,287	>10	46	0,145	30,407
21	0,062	>100	47	0,148	25,758
22	0,427	51,798	48	0,151	23,933
23	0,427	16,892	49	0,150	10,760
24	0,020	44,874	50	0,389	53,276
25	0,034	51,898	51	0,047	25,857
26	0,138	52,099	52	0,117	65,298
27	0,040	55,763			

N.A. - данные отсутствуют.

F. Примеры возможных композиций.

Используемый во всех данных примерах термин "активный ингредиент" относится к конечному соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, его сольватам и стереохимически изомерным формам и таутомерам.

Далее приведены типичные примеры рецептов для состава настоящего изобретения.

F.1. Таблетки.

Активное начало - 5-50 мг.

Дикальция фосфат - 20 мг.

Лактоза - 30 мг.

Тальк - 10 мг.

Стеарат магния - 5 мг.

Картофельный крахмал - до 200 мг.

В данном примере активное начало можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

F.2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получают таким образом, что каждый 1 миллилитр содержит от 1 до 5 мг одного из активных соединений, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воду до 1 мл.

F.3. Инъекционная форма.

Композицию для парентерального введения получают путем перемешивания массовой доли 1,5% активного начала данного изобретения в 10% по объему пропиленгликоля в воде.

F.4. Мазь.

Активный ингредиент - 5-1000 мг.

Стеариловый спирт - 3 г.

Ланолин - 5 г.

Белый вазелин - 15 г.

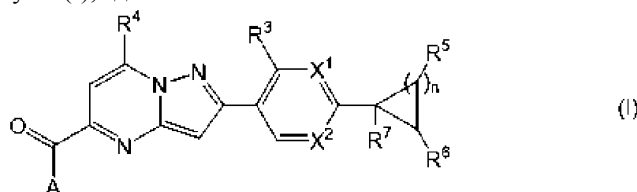
Вода - до 100 г.

В данном примере активный ингредиент можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

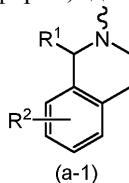
Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области техники могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), где



или любая его стереохимически изомерная форма, где A представляет собой



n равно 1;

X¹ и X² выбраны из: X¹, который представляет собой CH, и X², который представляет собой CH, или из X¹, который представляет собой N, и X², который представляет собой CH, или из X¹, который представляет собой CH, и X², который представляет собой N;

R¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃;

R² представляет собой водород, галоген или C₁₋₄алкил;

R³ представляет собой галоген;

R⁴ представляет собой C₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкил; фенил; фенил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых индивидуально выбран из галогена, C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкилокси-группы и гидрокси-группы;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

- R^6 представляет собой гидроксигруппу;
 циано;
 C_{1-4} алкил, замещенный гидроксилом, $-(CO)-NR^{10}R^{11}$ или $-O-(CO)-NR^{10}R^{11}$;
 $-(CO)-NR^{10}R^{11}$;
 $-(CO)-NR^9-SO_2-R^8$;
 $-(CO)-NR^9-(CO)-SO_2-R^8$;
 $-(CO)$ -гетероцикл;
 $-(CO)-NR^9$ -гетероцикл;
 $-O-(CO)-NR^{10}R^{11}$;
 $-NR^9-(CO)-C_{1-4}$ алкил;
 $-NR^9-(CO)-C_{3-6}$ циклоалкил;
 $-NR^9-(CO)-O-R^8$;
 $-NR^9-(CO)-NR^9-R^8$;
 $-NR^9-SO_2-R^8$;
 $-NR^9-(P=O)$ -ди(C_{1-4} алкил);
 $-SO_2-R^8$;
 $-SO_2-NR^{10}R^{11}$;
 $-SO_2-NR^9-(CO)-R^8$; или
 гетероарил;
 R^7 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил или $-(CO)-NR^{10}R^{11}$;
 R^8 представляет собой C_{1-4} алкил, полигалоген- C_{1-4} алкил или C_{3-6} циклоалкил;
 каждый R^9 независимо выбран из водорода или C_{1-6} алкила;
 R^{10} и R^{11} каждый независимо выбран из водорода; CN; C_{1-4} алкила; C_{3-6} алкенила;
 полигалоген- C_{1-4} алкила; C_{3-6} циклоалкила; C_{3-6} циклоалкила, замещенного C_{1-4} алкилом; или C_{1-4} алкила,
 замещенного гидроксигруппой или цианогруппой;
 гетероцикл представляет собой пирролидинил или оксетанил; и
 гетероарил представляет собой 3-оксо-2,3-дигидро-1,2-оксазолил или тетразолил, где каждый гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из C_{1-4} алкила, галогена, аминогруппы и аминокарбонила;
 при условии, если R^6 представляет собой $-NR^9-(CO)-C_{3-6}$ циклоалкил, то X^1 представляет собой CH,
 и X^2 представляет собой CH;
 или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.
2. Соединение по п.1, где X^1 представляет собой CH и X^2 представляет собой CH.
 3. Соединение по п.1, где X^1 представляет собой N и X^2 представляет собой CH или X^1 представляет собой CH и X^2 представляет собой N.
 4. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-3.
 5. Способ получения фармацевтической композиции по п.4, где терапевтически активное количество соединения по любому из пп.1-3 тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.
 6. Применение соединения по любому из пп.1-3 в качестве лекарственного препарата для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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