

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **040266**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.05.16

(21) Номер заявки
202091341

(22) Дата подачи заявки
2018.11.28

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

**(54) ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНЫ, ОБЛАДАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ
РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА (RSV)**

(31) 17204280.6

(32) 2017.11.29

(33) EP

(43) 2020.08.31

(86) PCT/EP2018/082828

(87) WO 2019/106004 2019.06.06

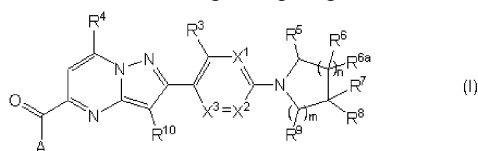
(56) WO-A1-2016174079
WO-A1-2016091774

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

(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, Мерсе
Гийом Жан Морис (FR)**

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), обладающим противовирусной активностью, в частности обладающим ингибирующей активностью в отношении репликации респираторно-синцициального вируса (RSV). Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, а также к соединениям, предназначенным для применения в лечении инфекции, вызванной респираторно-синцициальным вирусом.



040266 B1

040266 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 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 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. Другие два лекарственных средства, RespiGam® (RSV-IG) и Synagis® (паливизумаб), иммуностимуляторы на основе поликлональных и моноклональных антител, предназначены для профилактического применения. Оба являются весьма дорогостоящими, и для них требуется парентеральное введение.

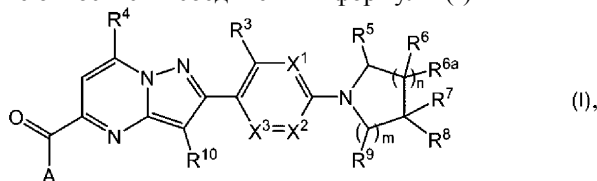
Очевидно, что существует потребность в эффективном, нетоксичном и простом в применении лекарственном средстве, подавляющем репликацию RSV. Особенно предпочтительным было бы получение лекарственных средств, подавляющих репликацию RSV, которые можно было бы вводить перорально.

Соединения, которые демонстрируют активность в отношении RSV, раскрыты в WO 2016/174079 и WO 2016/091774.

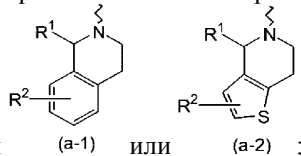
Соединения по настоящему изобретению неожиданно демонстрируют более предпочтительные профили концентрации в плазме крови, чем пиразолопиримидиновые соединения из WO 2016/174079, содержащие замещенный пирролидиновый фрагмент, как продемонстрировано в фармакологическом примере E.2.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в том числе к их любой стереохимически изомерной форме,



где А представляет собой

n равняется 0, 1 или 2;

m равняется 1 или 2;

X¹, X² и X³ выбраны из следующих вариантов:

X¹ представляет собой CR¹¹, и

X² представляет собой CR¹¹, и

X³ представляет собой CR¹¹ или

X¹ представляет собой N, и X² представляет собой CR¹¹, и X³ представляет собой CR¹¹, или

X¹ представляет собой CR¹¹, и X² представляет собой N, и X³ представляет собой CR¹¹, или

X¹ представляет собой N, и X² представляет собой CR¹¹, и X³ представляет собой N,

где R^{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси и гидроксид- C_{1-4} алкилокси;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород или галоген;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; фенил; фенил, замещенный одним заместителем, выбранным из галогена, циано, C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилокси; или гетероарил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или гидроксид- C_{1-4} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, гидроксид, галогена и C_{1-4} алкилокси;

каждый R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^7 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой

-OH,

-CN,

-O-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

- C_{1-4} алкил-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CS)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CO)- NR^{12} -CN,

-(CO)- NR^{12} -SO₂- R^{14} ,

- NR^{12} -(CO)- R^{14} ,

- NR^{12} -(CO)-O- R^{14} ,

- NR^{12} -SO₂- R^{14} ,

-NH₂,

- NR^{12} - R^{15} ,

-SO₂- R^{14} ,

-SO₂- $NR^{12}R^{13}$,

-SO₂- NR^{12} -(CO)- R^{14} , или

-SO(=NH)-(R^{14}), или

гетероарил¹;

где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил или полигалоген- C_{1-4} алкил;

R^{15} представляет собой ди(C_{1-4} алкил)-(P=O)- или полигалоген- C_{1-4} алкил;

или R^7 и R^8 могут быть взяты вместе с образованием -CH₂-(SO₂)-CH₂- или -CH₂-O-CH₂-;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород;

если $n=1$ и $m=1$, то R^8 и R^9 могут быть взяты вместе с образованием -CH₂-(CO)-O-;

гетероарил представляет собой пиридинил или пиримидинил, при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из галогена;

гетероарил¹ представляет собой тетразолил или 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолил,

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" подразумевает включение C_{1-4} алкила и его высших гомологов, содержащих 5 или 6 атомов углерода, таких 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 дифторметил, трифторметил, трифторэтил и т.п.;

-(CO)- или (CO) означает карбонил;

-(CS)- или (CS) означает тиокарбонил.

Любая химическая формула, используемая в данном документе, связи в которой показаны только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) относительно одного или нескольких атомов, предусматривает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термины "соединение формулы (I)" и "про-

межуточные 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 используют 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 не совпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т.е. они не соотносятся как зеркальные отображения. 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, E-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, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютная конфигурация указана 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 идентифицирован конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других стереоизомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с 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.

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, гидроксиуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и подобные кислоты.

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

Во избежание неоднозначности толкования, соединения формулы (I) могут содержать указанные атомы в любой из их природных или искусственных изотопных форм. В этом отношении варианты осуществления настоящего изобретения, которые можно упомянуть, включают таковые, где (a) соединение формулы (I) не является изотопно обогащенным или меченым по отношению к любому атому соединения и (b) соединение формулы (I) является изотопно обогащенным или меченым по отношению к одному или нескольким атомам соединения. Соединения формулы (I), которые являются изотопно обогащенными или мечеными (по отношению к одному или нескольким атомам соединения) с помощью одного или нескольких стабильных изотопов, включают, например, соединения формулы (I), изотопно обогащенные или меченые одним или несколькими атомами, такими как дейтерий, ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}O или подобные.

Первая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), описанные выше, где X^1

представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} .

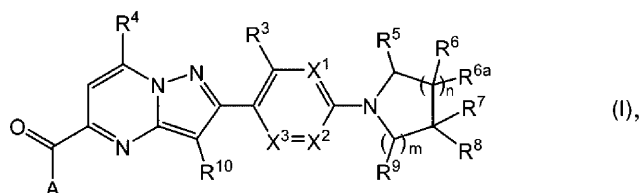
Вторая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), описанные выше, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой N.

Третья группа соединений представляет собой соединения формулы (I), описанные выше, где радикал A характеризуется формулой (a-1).

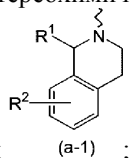
Четвертая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), описанные выше, где n равняется 0 и m равняется 1.

Пятая группа соединений представляет собой соединения формулы (I), описанные выше, где n равняется 1 и m равняется 1.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в том числе к их любой стереохимически изомерной форме,



где A представляет собой

n равняется 0 или 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или гетероарил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой

-OH,

- C_{1-4} алкил-(CO)- $NR^{12}R^{13}$ или

-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

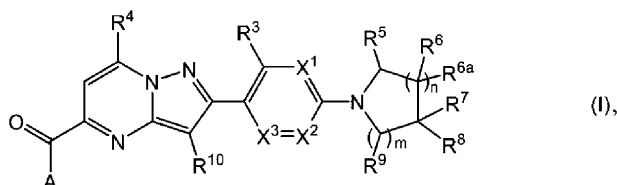
где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород;

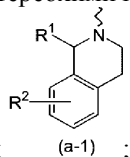
гетероарил представляет собой пиридинил,

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В другом дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в том числе к их любой стереохимически изомерной форме,



где A представляет собой

n равняется 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

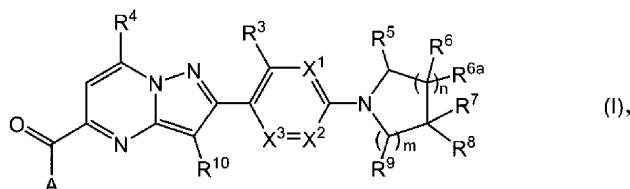
R^7 представляет собой водород или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой $-OH$ или $-(CO)-NR^{12}R^{13}$, где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водород и C_{1-4} алкила,

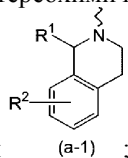
R^{10} представляет собой водород,

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

В еще одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



в том числе к их любой стереохимически изомерной форме,



где A представляет собой

n равняется 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и гидроксид;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород;

R^8 представляет собой $-OH$ или $-(CO)-NR^{12}R^{13}$, где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водород и C_{1-4} алкила,

R^{10} представляет собой водород,

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

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

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

b) A представляет собой радикал формулы (a-2); 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; или

g) R^4 представляет собой фенил; или

h) R^4 представляет собой пиридинил; или

i) n равняется 0 и m равняется 1; или

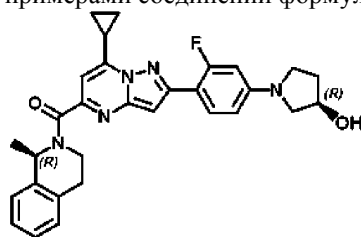
j) n равняется 0 и m равняется 2; или

k) n равняется 1 и m равняется 1; или

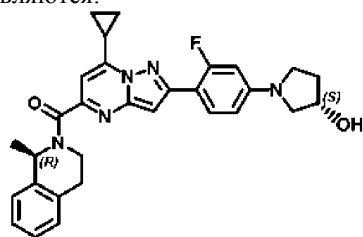
l) n равняется 1 и m равняется 2; и

m) n равняется 2 и m равняется 1.

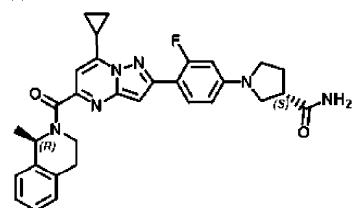
Конкретными примерами соединений формулы (I) являются:



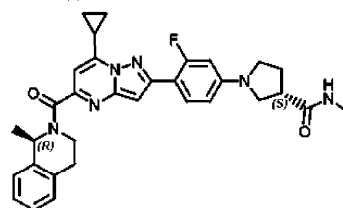
Соед. № 13



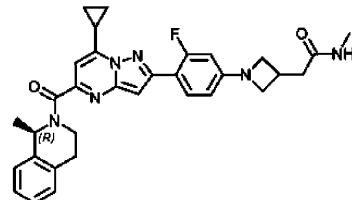
Соед. № 14



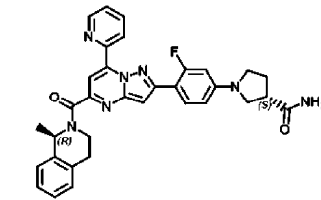
Соед. № 36



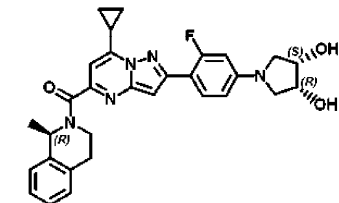
Соед. № 37



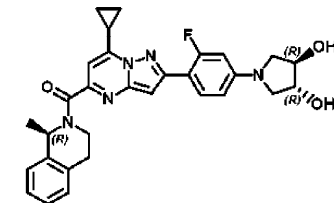
Соед. № 66



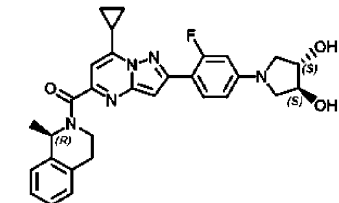
Соед. № 84



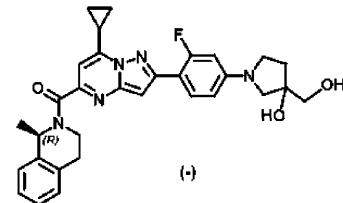
Соед. № 95



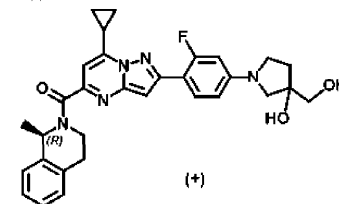
Соед. № 100



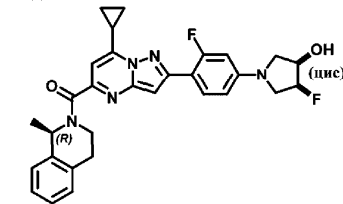
Соед. № 102



Соед. № 103

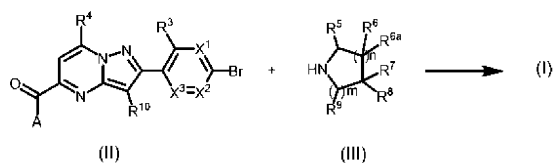


Соед. № 104

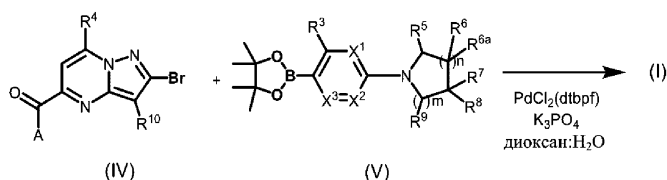


Соед. № 107

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



Соединения формулы (I) также можно получать путем осуществления реакции промежуточного соединения формулы (IV) с промежуточным соединением формулы (V) в реакционно-инертном растворителе.



Другие пути синтеза для получения соединений формулы (I) 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 в данном документе способах, могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Такие соединения формулы (I), которые получают 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 и энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. 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 соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Предпочтительно, если требуется определенный стереоизомер, то указанное соединение будут синтезировать с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно будут применяться энантиомерно чистые исходные вещества.

Соединения формулы (I) демонстрируют противовирусные свойства. Вирусные инфекции, которые можно лечить с применением соединений и способов по настоящему изобретению, включают инфекции, вызванные Pneumoviridae и, в частности, респираторно-синцитиальным вирусом (RSV) человека и крупного рогатого скота. Ряд соединений по настоящему изобретению, кроме того, является активным в отношении мутантных штаммов RSV. Кроме того, многие из соединений по настоящему изобретению демонстрируют благоприятный фармакокинетический профиль и обладают привлекательными свойствами в отношении биодоступности, включая приемлемый период полувыведения, AUC и пиковые значения, а также отсутствие неблагоприятных явлений, таких как недостаточно быстрое начало действия и удержание в тканях.

Противовирусную активность *in vitro* соединений по настоящему изобретению в отношении RSV испытывали с помощью теста, который описан в экспериментальной части описания, и ее также можно продемонстрировать с применением анализа снижения урожая вируса. Противовирусную активность *in vivo* соединений по настоящему изобретению в отношении RSV можно продемонстрировать в тестовой модели с применением 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).

С целью получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения в форме соли присоединения основания или кислоты в качестве активного ингредиента объединяют в однородной смеси по меньшей мере с 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, пригодной предпочтительно 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, такие 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 ингредиента 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. Суспен-

зии 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 ингредиента, 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 наполнителей 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.), смачивающие 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, метил- или 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, стевियोид, 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 находиться в диапазоне от приблизительно 0,04 до 0,1% (вес./об.) от конечного состава. Объемный подсластитель можно эффективно применять при более высоких значениях концентраций в диапазоне от приблизительно 10% до приблизительно 35%, предпочтительно от приблизительно 10 до 15% (вес./об.).

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. Каждый ароматизатор может присутствовать в конечной композиции в концентрации в диапазоне от приблизительно 0,05 до 1% (вес./об.). 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 соответствующие интервалы в течение суток. Указанные части дозы могут составляться 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 подвергаемого 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.

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

Экспериментальная часть

А. Сокращения

(±)-BINAP	(±)-2,2'-бис - (дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин CAS [98327-87-8]
микроволн.	под действием микроволнового излучения
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат - CAS [24424-99-5]
br	широкий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол - CAS [530-62-1]
CPME	циклопентилметилэфир - CAS [5614-37-9]

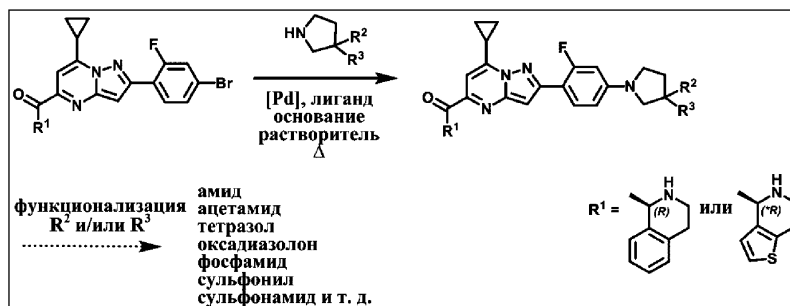
d	дублет
DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен - CAS [6674-22-2]
DCM	дихлорметан
DIPE	диизопропиловый эфир
DIPEA	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
H ₂	водород
ч.	час
HATU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат - CAS [148893-10-1]
HMDS	гексаметилдисилазан - CAS [999-97-3]
<i>i</i> -PrOH	изопропиловый спирт
KOAc	ацетат калия
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития - CAS [4039-32-1]
m	мультиплет
масса/заряд	отношение массы к заряду
<i>m</i> -CPBA	3-хлорпербензойная кислота - CAS [937-14-4]
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
мин.	минута(минуты)
N ₂	азот
NaO <i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутоксид натрия
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид - CAS [128-08-5]
NMP	метилпирролидон - CAS [872-50-4]
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
o/n	в течение ночи
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия(II) - CAS [3375-31-3]
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) - CAS [14221-01-3]

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) - CAS [51364-51-3]
$\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) CAS [95408-45-0]
PPACA	пропилфосфоновый ангидрид - CAS [68957-94-8]
ppm	части на миллион
Pt/C	платина на активированном угле
q	квартет
quin	квинтуплет
к. т.	комнатная температура
s	синглет
t	триплет
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TFA	трифторуксусная кислота - CAS [76-05-1]
THF	тетрагидрофуран
TMSCl	хлортриметилсилан - CAS [75-77-4]
TTBP·HBF ₄	три- <i>трет</i> -бутилфосфония тетрафторборат - CAS [131274-22-1]
вес.	по весу
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен CAS [161265-03-8]
XPhos	2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил CAS [564483-18-7]
Δ	теплота

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 энантиомерно чистым.

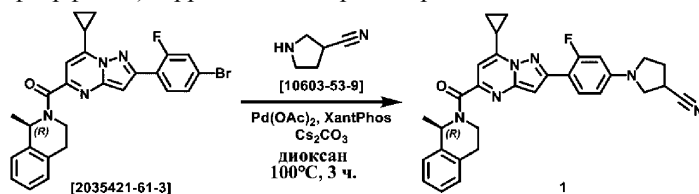
В. Синтез соединений.

Общая схема



Соединение 1.

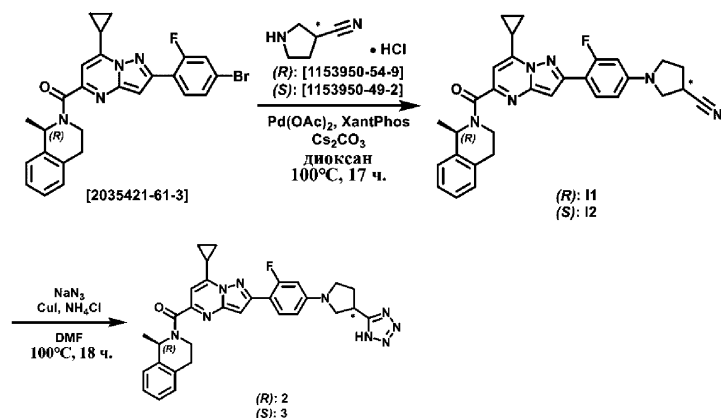
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбонитрил



Продуovali смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (0,20 г, 0,39 ммоль), пирролидин-3-карбонитрила [10603-53-9] (45,7 мг, 475 мкмоль) и карбоната цезия (387 мг, 1,19 ммоль) азотом. Добавляли 1,4-диоксан (2 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (17,8 мг, 79,1 мкмоль) и XantPhos (45,8 мг, 79,1 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Смесь фильтровали через слой Celite® и прополаскивали с помощью EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (картридж 24 г, 15-40 мкм, гра-

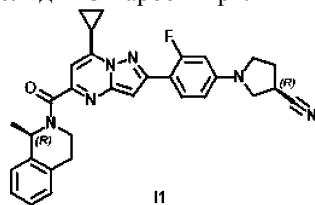
диент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 70:30 до 50:50). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,16 г) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 1 (127 мг, 62%).

Соединение 2 и соединение 3.



Промежуточное соединение I1.

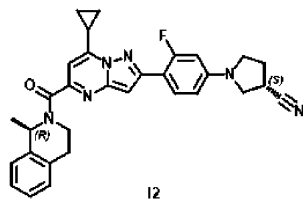
(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбонитрил



В сосуд Шленка загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (1,00 г, 1,91 ммоль), (R)-пирролидин-3-карбонитрила гидрохлорид [1153950-54-9] (304 мг, 2,29 ммоль), карбонат цезия (1,87 г, 5,73 ммоль) и XantPhos (111 мг, 191 мкмоль) и его продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (42,9 мг, 191 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50) с получением промежуточного соединения I1 (879 мг, 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I2.

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



Промежуточное соединение I2 синтезировали из (S)-пирролидин-3-карбонитрила гидрохлорида [1153950-49-2] и (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I1. Очистку проводили с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 40:60). Остаток (997 мг) поглощали с помощью MeCN и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I2 (840 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 2.

(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{2-фтор-4-[(3R)-3-(1H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)пирролидин-1-ил]фенил}пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6)cc2)CC1

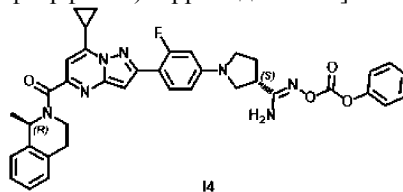
13

- 13 -

вали при пониженном давлении. К остатку добавляли DCM и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I3 (331 мг, 90%, чистота 87%) в виде желтой камеди.

Промежуточное соединение I4.

(Z)-{Амино[(3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]метилен}аминофенилкарбонат

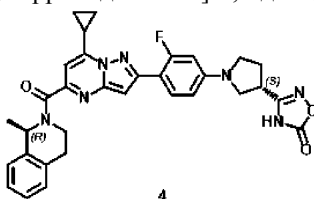


I4

К смеси промежуточного соединения I3 (331 мг, 0,52 ммоль, чистота 87%) и триэтиламина (220 мкл, 1,58 ммоль) в DCM (7 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформат (98,0 мкл, 0,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100:0 до 90:10). Остаток (210 мг) поглощали с помощью MeCN и концентрировали при пониженном давлении (дважды) с получением промежуточного соединения I4 (189 мг, 52%) в виде желтой камеди.

Соединение 4.

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

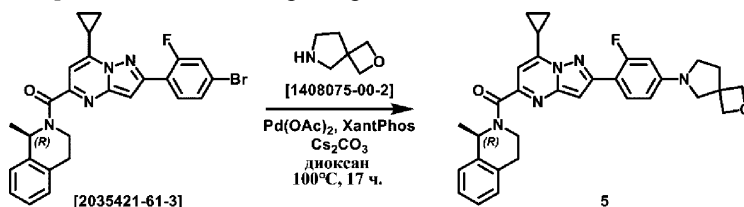


4

В закрытой пробирке к раствору промежуточного соединения I4 (172 мг, 0,25 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (41,1 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Добавляли солевой раствор, 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (4 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь кристаллизовали из MeOH и твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 3 ч. Твердое вещество (110 мг) очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Остаток перекристаллизовывали из MeOH, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 3 ч с получением соединения 4 (81 мг, 56%) в виде бледно-желтоватого твердого вещества.

Соединение 5.

(1R)-2-[7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-{2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил}фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



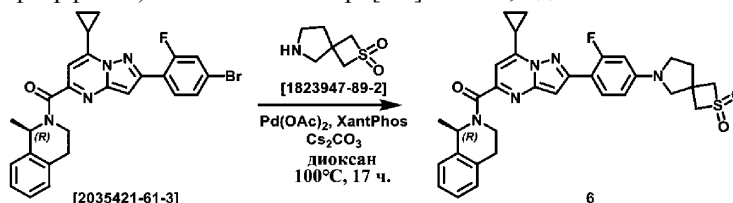
5

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (150 мг, 0,28 ммоль), 2-окса-6-азаспиро[3.4]октана гемиоксалат [1408075-00-2] (89,2 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (276 мг, 0,85 ммоль) и XantPhos (16,3 мг, 28,2 мкмоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (4,5 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (6,33 мг, 28,2 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и

растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grase®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50). Остаток кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч с получением соединения 5 (112 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества.

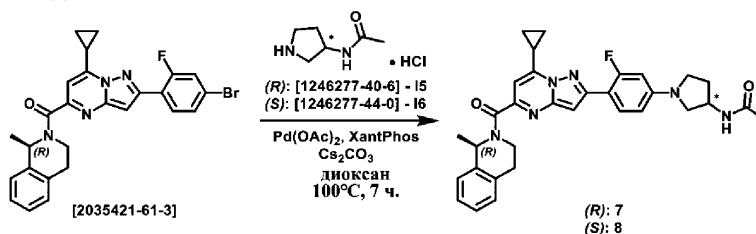
Соединение 6.

6-[4-(7-Циклопропил-5-{[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил)-2λ⁶-тиа-6-азаспиро[3.4]октан-2,2-дион

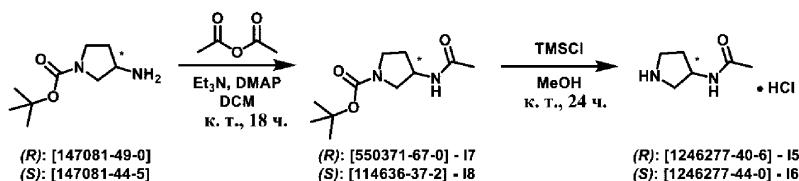


Соединение 6 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и 2-тиа-6-азаспиро[3.4]октан 2,2-диоксида [1823947-89-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 5. Соединение 6 (86 мг, 58%) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение 7 и соединение 8.

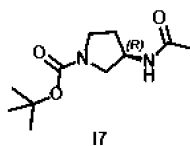


Синтез промежуточных соединений I5 и I6.



Промежуточное соединение I7.

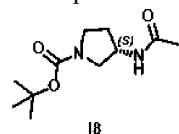
трет-Бутил-(3R)-3-ацетамидопирролидин-1-карбоксилат



К смеси (R)-(+)-1-вос-3-аминопирролидина [147081-49-0] (1,00 г, 5,37 ммоль), триэтиламина (1,12 мл, 8,05 ммоль) и DMAP (32,8 мг, 0,27 ммоль) в DCM (20 мл) по каплям добавляли уксусный ангидрид (0,56 мл, 5,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I7 (1,64 г) в виде масла.

Промежуточное соединение I8.

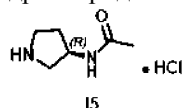
трет-Бутил-(3S)-3-ацетамидопирролидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение I8 (1,97 г) синтезировали из (S)-(-)-1-вос-3-аминопирролидина [147081-44-5] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I7.

Промежуточное соединение I5.

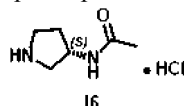
N-[(3R)-Пирролидин-3-ил]ацетамида гидрохлорид



Смесь промежуточного соединения I7 (1,64 г, 4,53 ммоль, чистота 63%) и хлортриметилсилана (2,30 мл, 18,1 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I5 (1,12 г).

Промежуточное соединение I6.

N-[(3S)-Пирролидин-3-ил]ацетамида гидрохлорид

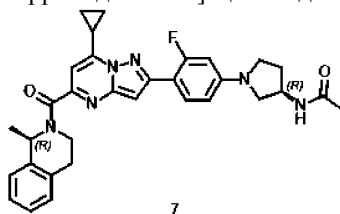


Промежуточное соединение I6 (1,34 г) синтезировали из промежуточного соединения I8 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I5.

Синтез соединений 7 и 8.

Соединение 7.

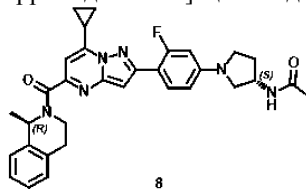
N-[(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетамид



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение I5 (180 мг, 0,72 ммоль, чистота 66%) и карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (16,2 мг, 72,0 мкмоль) и XantPhos (41,6 мг, 72,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). Остаток (191 мг) выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с EtOH/Et₂O (1:9). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 7 (140 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества.

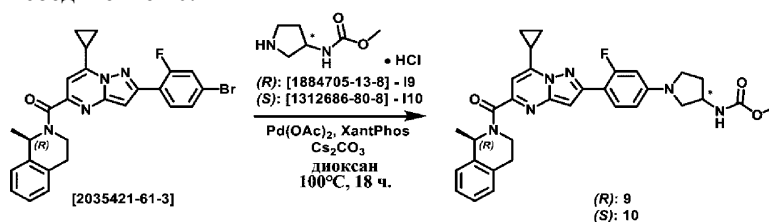
Соединение 8.

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

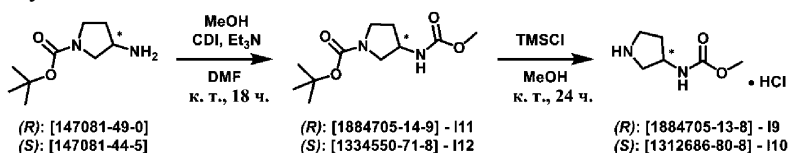


Соединение 8 (107 мг, 40%) синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и промежуточного соединения I6 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 7.

Соединение 9 и соединение 10.

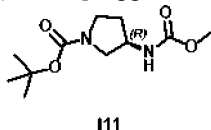


Синтез промежуточных соединений I9 и I10.



Промежуточное соединение I11.

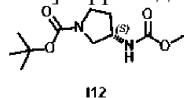
трет-Бутил-(3R)-3-[(метоксикарбонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат



В закрытой пробирке к смеси (R)-(+)-1-вос-3-аминопирролидина [147081-49-0] (500 мг, 2,69 ммоль) и триэтиламина (1,49 мл, 10,7 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли CDI (653 мг, 4,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. Добавляли MeOH (10 мл, 247 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли H₂O, солевой раствор и EtOAc и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 70:30) с получением промежуточного соединения I11 (344 мг, 52%).

Промежуточное соединение I12.

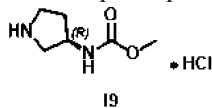
трет-Бутил-(3S)-3-[(метоксикарбонил)амино]пирролидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение I12 (444 мг, 68%) синтезировали из (S)-(-)-1-вос-3-аминопирролидина [147081-44-5] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I11.

Промежуточное соединение I9.

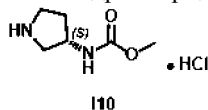
Метил-N-[(3R)-пирролидин-3-ил]карбамата гидрохлорид



Смесь промежуточного соединения I11 (344 мг, 1,41 ммоль) и хлортриметилсилана (0,72 мл, 5,63 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I9 (225 мг, колич.).

Промежуточное соединение I10.

Метил-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]карбамата гидрохлорид

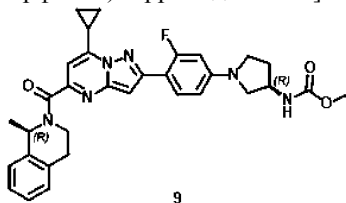


Промежуточное соединение I10 (310 мг, 92%) синтезировали из промежуточного соединения I12 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I9.

Синтез соединений 9 и 10.

Соединение 9.

Метил-N-[(3R)-1-[4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил}-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил]пирролидин-3-ил]карбамат

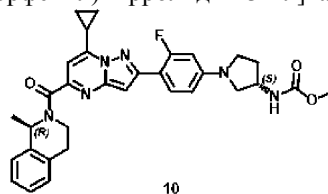


В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение I9 (130 мг, 0,72 ммоль) и карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (10,7 мг, 48,0 мкмоль) и XantPhos (27,8 мг, 48,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение

18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH_3 , от 100:0:0 до 98:2:0,2). Остаток (221 мг) выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с Et_2O . Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 9 (102 мг, 37%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 10.

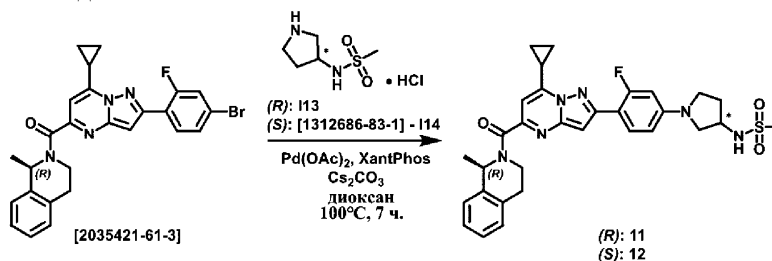
Метил-N-[(3S)-1-[4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил]пирролидин-3-ил]карбамат



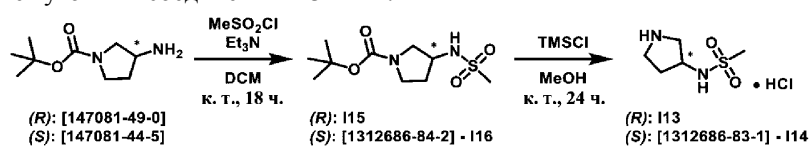
10

Соединение 10 (145 мг, 53%) синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и промежуточного соединения I10 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 9.

Соединение 11 и соединение 12.

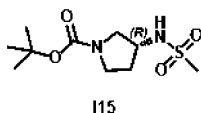


Синтез промежуточных соединений I13 и I14.



Промежуточное соединение I15.

трет-Бутил-(3R)-3-метансульфонамидопирролидин-1-карбоксилат

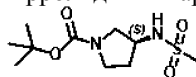


I15

По каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,50 мл, 6,44 ммоль) к раствору (R)-(+)-1-бос-3-аминопирролидина [147081-49-0] (1,00 г, 5,37 ммоль) и триэтиламина (1,50 мл, 10,7 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и H_2O . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I15 (2,00 г) в виде масла.

Промежуточное соединение I16.

трет-Бутил-(3S)-3-метансульфонамидопирролидин-1-карбоксилат

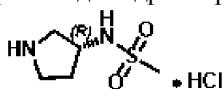


I16

Промежуточное соединение I16 (2,4 г) синтезировали из (S)-(-)-1-бос-3-аминопирролидина [147081-44-5] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I15.

Промежуточное соединение I13.

N-[(3R)-Пирролидин-3-ил]метансульфонамида гидрохлорид

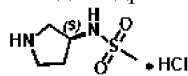


I13

Смесь промежуточного соединения I15 (2,00 г, 5,37 ммоль, чистота 71%) и хлортриметилсилана (2,73 мл, 21,5 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I13 (1,20 г).

Промежуточное соединение I14.

N-[(3S)-Пирролидин-3-ил]метансульфонамида гидрохлорид



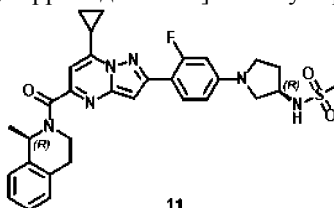
I14

Промежуточное соединение I14 (1,68 г) синтезировали из промежуточного соединения I16 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I13.

Синтез соединений 11 и 12.

Соединение 11.

N-[(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]метансульфонамид

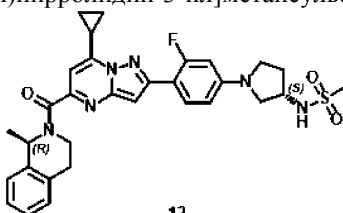


11

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение I13 (181 мг, 0,72 ммоль, чистота 80%) и карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (16,2 мг, 72,0 мкмоль) и XantPhos (41,6 мг, 72,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). Остаток (256 мг) выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с EtOH/Et₂O (1:9). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 11 (148 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 12.

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

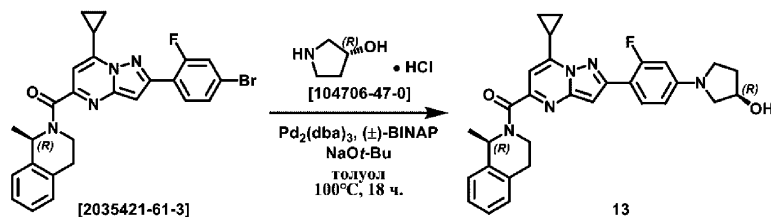


12

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение I14 (226 мг, 0,72 ммоль, чистота 64%) и карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (10,8 мг, 48,0 мкмоль) и XantPhos (27,8 мг, 48,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). Остаток (158 мг) выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с EtOH/Et₂O (1:9). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч. Последовательность очистки повторяли: очистка с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). Остаток выпаривали совместно с EtOH (3 раза) и растирали с Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C с получением соединения 12 (99 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 13.

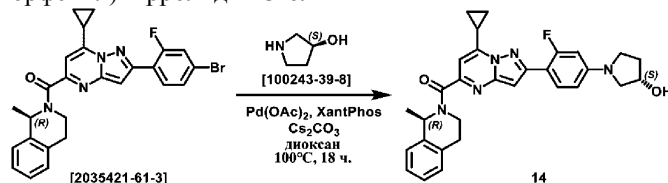
(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ол



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), (R)-3-пирролидинола гидрохлорид [104706-47-0] (77,6 мкл, 0,96 ммоль) и трет-бутоксид натрия (138 мг, 1,44 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли толуол (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (43,9 мг, 48,0 мкмоль) и (±)-BINAP (59,7 мг, 96,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 0:100). Остаток (65 мг) поглощали с помощью MeCN и DIPE и частично выпаривали. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 16 ч и затем при 60°C в течение 24 ч с получением соединения 13 (45 мг, 18%).

Соединение 14.

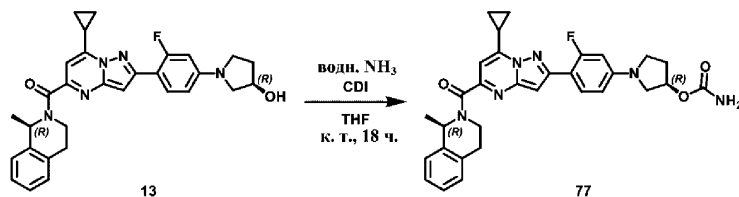
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ол



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (200 мг, 0,38 ммоль), (S)-3-пирролидинол [100243-39-8] (167 мг, 1,92 ммоль) и карбонат цезия (625 мг, 1,92 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (8 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (8,61 мг, 38,4 мкмоль) и XantPhos (22,2 мг, 38,4 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 0:100). Остаток поглощали с помощью MeCN и Et₂O и выпаривали до сухого состояния. Твердое вещество растирали с помощью Et₂O, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 18 ч с получением соединения 14 (64 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 77.

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

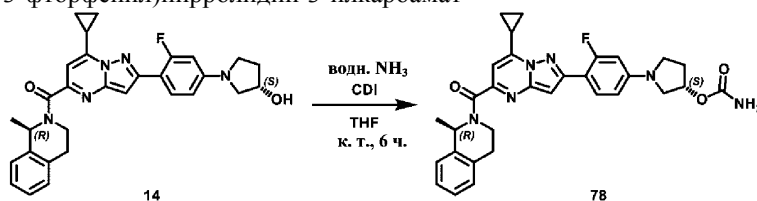


К раствору соединения 13 (3,39 г, 6,63 ммоль) в THF (25 мл) добавляли CDI (2,15 г, 13,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 24,8 мл, 367 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O, солевого раствора и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и кон-

центрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100:0 до 80:20). Остаток (2,8 г) растирали с MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч. Твердое вещество (1,87 г) снова растирали с MeCN, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение ночи. Продукт (1,32 г) суспендировали в MeOH (20 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C с получением соединения 77 (951 мг, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

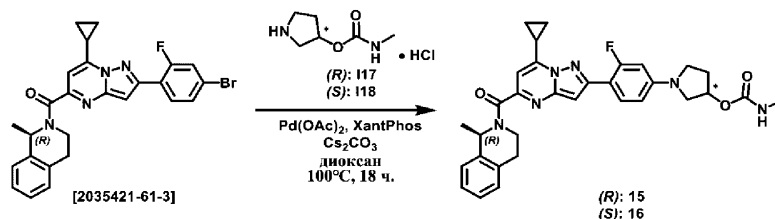
Соединение 78.

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

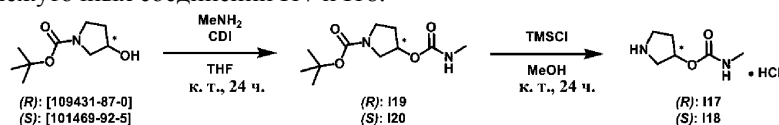


К раствору соединения 14 (3,11 г, 6,07 ммоль) в THF (23 мл) добавляли CDI (1,97 г, 12,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 22,7 мл, 336 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O, солевого раствора и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100:0 до 80:20). Остаток (2,4 г) растирали с MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C. Твердое вещество снова растирали с MeCN, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение ночи. Продукт (1,03 г) суспендировали в MeOH (25 мл) и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C с получением соединения 78 (825 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 15 и соединение 16.

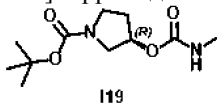


Синтез промежуточных соединений I17 и I18.



Промежуточное соединение I19.

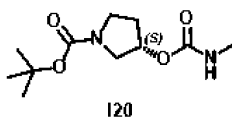
трет-Бутил-(3R)-3-[(метилкарбамоил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В закрытой пробирке к раствору (R)-(-)-N-бос-3-пирролидинола [109431-87-0] (503 мг, 2,69 ммоль) в THF (10 мл) добавляли CDI (871 мг, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли метиламин (40% в H₂O, 10 мл, 116 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли H₂O, солевой раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 70:30) с получением промежуточного соединения I19 (700 мг, колич., чистота 94%).

Промежуточное соединение I20.

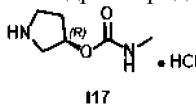
трет-Бутил-(3S)-3-[(метилкарбамоил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 120 (610 мг, 93%) синтезировали из (S)-(+)-N-вос-3-пирролидинола [101469-92-5] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения 119.

Промежуточное соединение 117.

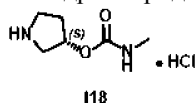
(3R)-Пирролидин-3-ил-N-метилкарбамата гидрохлорид



Смесь промежуточного соединения 119 (700 мг, 2,67 ммоль, чистота 93%) и хлортриметилсилана (1,35 мл, 10,7 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 117 (525 мг).

Промежуточное соединение 118.

(3S)-Пирролидин-3-ил-N-метилкарбамата гидрохлорид

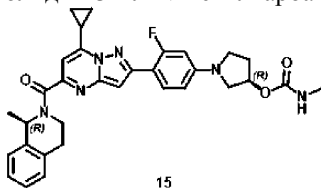


Промежуточное соединение 118 (475 мг) синтезировали из промежуточного соединения 120 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения 117.

Синтез соединений 15 и 16.

Соединение 15.

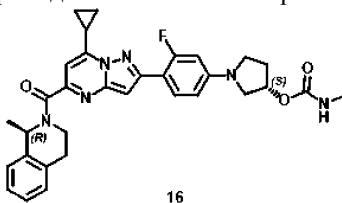
(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил-N-метилкарбамат



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение 117 (143 мг, 0,72 ммоль, чистота 91%) и карбонат цезия (782 мг, 2,40 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (10,8 мг, 48,0 мкмоль) и XantPhos (27,8 мг, 48,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). 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. NH₄HCO₃)/MeCN, от 40:60 до 0:100). Остаток выпаривали совместно с EtOH (3 раза) и растирали с EtOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 15 (75 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 16.

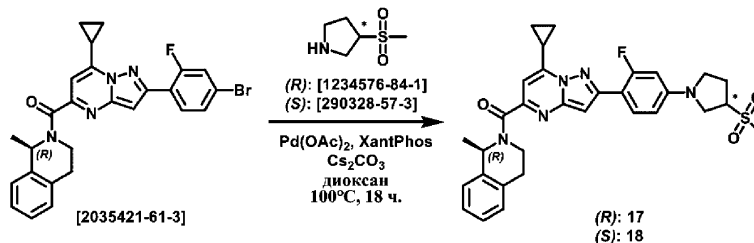
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил-N-метилкарбамат



Соединение 16 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и промежуточного соединения 118 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 15. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г

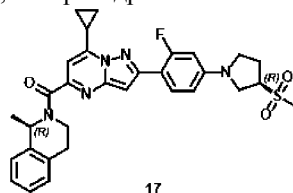
GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 98:2:0,2). Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 40:60 до 0:100). Остаток выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с EtOH/Et₂O (1:9). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 16 (54 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 17 и соединение 18.



Соединение 17.

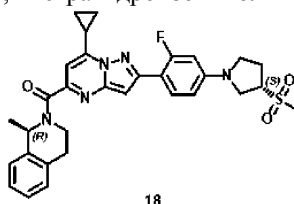
(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{2-фтор-4-[(3R)-3-метансульфонилпирролидин-1-ил]фенил} пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (150 мг, 288 мкмоль), (R)-3-(метилсульфонил)пирролидин [1234576-84-1] (53,4 мг, 288 мкмоль), карбонат цезия (276 мг, 846 мкмоль) и XantPhos (19,7 мг, 34,0 мкмоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (6 мл) и смесь продували азотом. Добавляли ацетат палладия (7,88 мг, 35,1 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 10% водный раствор KHSO₄. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (105 мг) очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 50:50 до 0:100). Остаток растирали и выпаривали совместно с Et₂O (дважды) и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 17 (54 мг, 32%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 18.

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

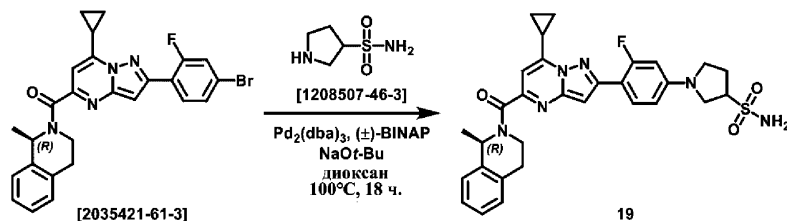


Соединение 18 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и (S)-3-(метилсульфонил)пирролидина [290328-57-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 17. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (C18 с зернами

сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 10% водный раствор KHSO₄. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали и выпаривали совместно с Et₂O (дважды) и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 18 (67 мг, 40%) в виде бледно-красного твердого вещества.

Соединение 19.

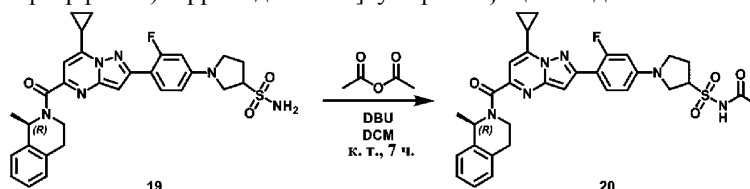
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-сульфонамид



В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (400 мг, 768 мкмоль), пирролидин-3-сульфонамид [1208507-46-3] (115 мг, 768 мкмоль), трет-бутоксид натрия (105 мг, 1,09 ммоль) и (±)-BINAP (100 мг, 161 мкмоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (10 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (140 мг, 153 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 95:5). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 50:50 до 0:100). Продукт лиофилизировали с получением соединения 19 (48 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 20.

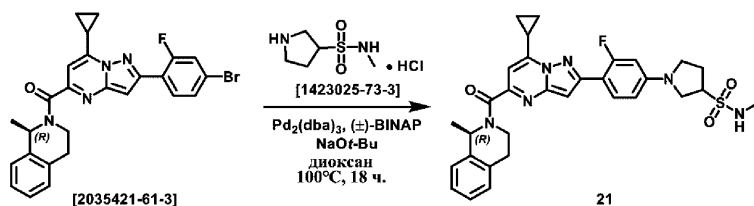
N-{[1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]сульфонил}ацетамид



Смесь соединения 19 (215 мг, 0,37 ммоль), уксусного ангидрида (53,0 мкл, 0,56 ммоль) и DBU (83,8 мкл, 0,56 ммоль) в DCM (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 15:85 до 65:35). Продукт лиофилизировали с получением соединения 20 (40 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 21.

1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метилпирролидин-3-сульфонамид

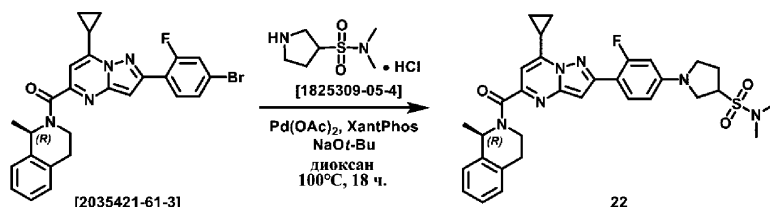


В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (200 мг, 384 мкмоль),

N-метилпирролидин-3-сульфонамида гидрохлорид [1423025-73-3] (77,0 мг, 384 мкмоль), трет-бутоксид натрия (50,0 мг, 0,52 ммоль) и (±)-BINAP (47,8 мг, 76,8 мкмоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (9 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (70,3 мг, 76,8 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 10% водный раствор KHSO₄. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали и выпаривали совместно с Et₂O (дважды) и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 21 (109 мг, 48%) в виде бледно-красного твердого вещества.

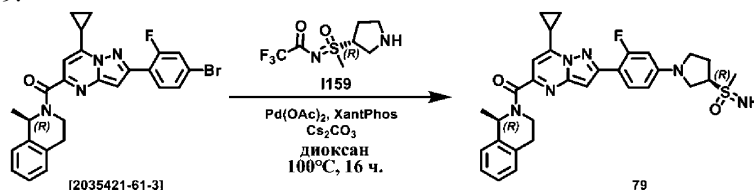
Соединение 22.

1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-сульфонамид

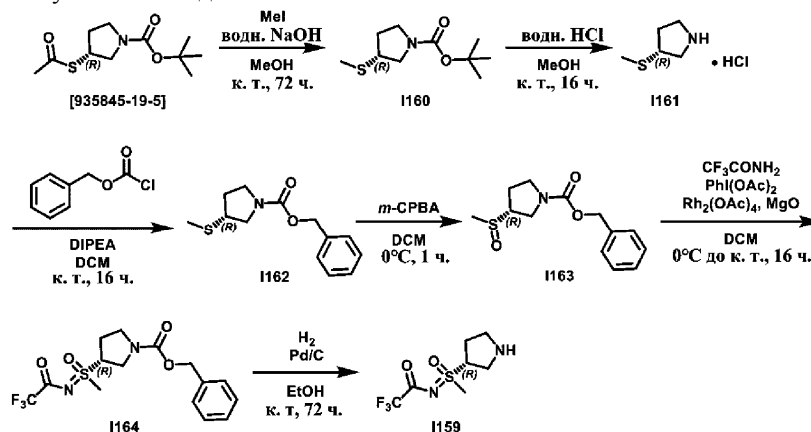


В закрытой пробирке азотом дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (250 мг, 480 мкмоль), N,N-диметил-3-пирролидинсульфонамида гидрохлорида [1825309-05-4] (155 мг, 720 мкмоль) и трет-бутоксид натрия (231 мг, 2,40 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Добавляли ацетат палладия (11,0 мг, 72,0 мкмоль) и XantPhos (27,8 мг, 48,0 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Остаток выпаривали совместно с EtOH (5 раз) и растирали с ним. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 22 (150 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 79.

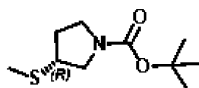


Синтез промежуточного соединения I159.



Промежуточное соединение I160.

трет-Бутил-(3R)-3-(метилсульфанил)пирролидин-1-карбоксилат

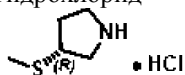


I160

К смеси (R)-трет-бутил-3-(ацетилтио)пирролидин-1-карбоксилата [935845-19-5] (7,00 г, 28,5 ммоль) и гидроксида натрия (1,0 М в H₂O, 31 мл, 31,0 ммоль) в MeOH (140 мл) добавляли метилиодид (3,9 мл, 62,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали in vacuo с получением промежуточного соединения I160 (5,2 г, 84%).

Промежуточное соединение I161.

(3R)-3-(Метилсульфанил)пирролидина гидрохлорид

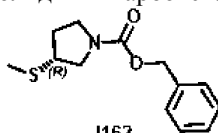


I161

Смесь промежуточного соединения I160 (5,20 г, 23,9 ммоль) и хлороводорода (3,0 М в H₂O, 80 мл, 239 ммоль) в MeOH (185 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния и выпаривали совместно с MeOH с получением промежуточного соединения I161 (3,7 г, колич.).

Промежуточное соединение I162.

Бензил-(3R)-3-(метилсульфанил)пирролидин-1-карбоксилат

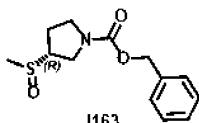


I162

К смеси промежуточного соединения I161 (3,70 г, 24,1 ммоль) и DIPEA (10,3 мл, 60,2 ммоль) в DCM (122 мл) при 0°C добавляли бензилхлорформат (3,8 мл, 26,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли водный раствор NaHCO₃, солевой раствор и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 220 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM/гептан), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50) с получением промежуточного соединения I162 (3,22 г, 53%).

Промежуточное соединение I163.

Бензил-(3R)-3-метансульфинилпирролидин-1-карбоксилат

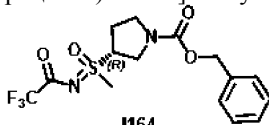


I163

К раствору промежуточного соединения I162 (3,22 г, 12,8 ммоль) в DCM (128 мл) при 0°C порциями добавляли m-CPBA (3,16 г, 14,1 ммоль, чистота 77%). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли 10% водный раствор NaHCO₃ и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 120 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 99,8:0,2 до 95:5) с получением промежуточного соединения I163 (1,63 г, 48%).

Промежуточное соединение I164.

Бензил-(3R)-3-[метил(оксо) [(трифторацетил)имино]-λ⁶-сульфанил]пирролидин-1-карбоксилат



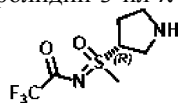
I164

К смеси промежуточного соединения I163 (1,63 г, 6,10 ммоль), трифторацетида (1,03 г, 9,15 ммоль) и оксида магния (983 мг, 24,4 ммоль) в DCM (85 мл) при 0°C добавляли димер ацетата родия (90,0 мг, 0,41 ммоль) и (диацетоксидо)бензол (2,95 г, 9,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при к.т. в течение 16 ч. Добавляли Celite® и смесь выпаривали до сухого состоя-

ния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения I164 (1,47 г, 64%).

Промежуточное соединение I159.

2,2,2-Трифтор-N-[метил(оксо)(3R)-пирролидин-3-ил-λ⁶-сульфаниден]ацетамид

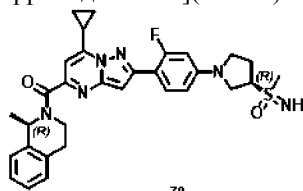


I159

Смесь промежуточного соединения I164 (1,47 г, 3,89 ммоль) и Pd/C (10 вес.% и в 50% H₂O, 4,13 г, 1,94 ммоль) в EtOH (50 мл) перемешивали в атмосфере H₂ (20 бар) при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и прополаскивали с помощью EtOH (дважды). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I159 (838 мг, 88%).

Соединение 79.

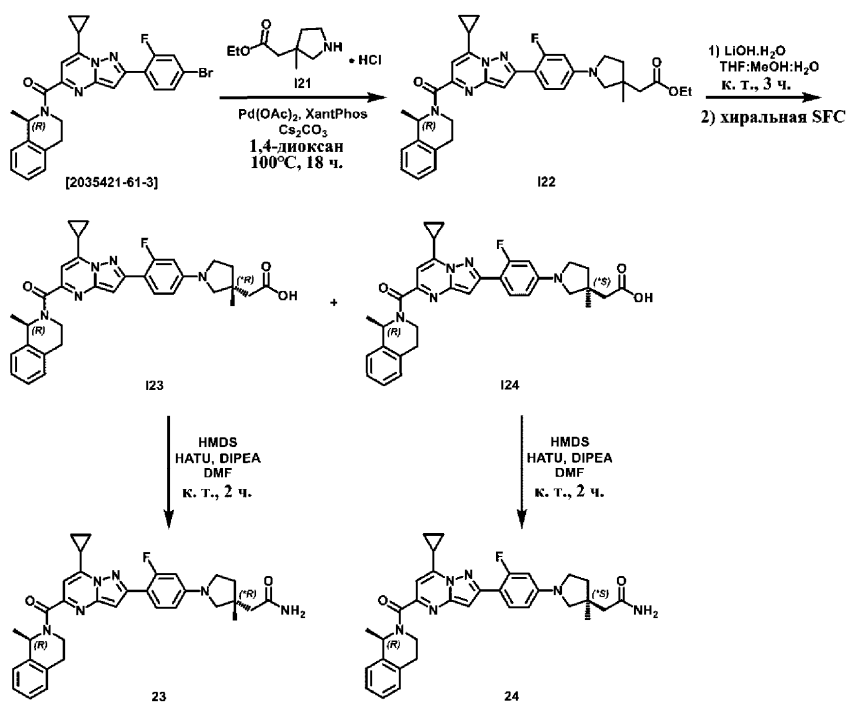
[(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)(имино)метил-λ⁶-сульфанон



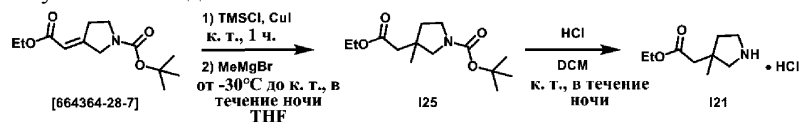
79

В сосуд Шленка добавляли (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпирразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (300 мг, 0,59 ммоль), промежуточное соединение I159 (217 мг, 0,89 ммоль), карбонат цезия (580 мг, 1,78 ммоль) и 1,4-диоксан (9,5 мл). Смесь дегазировали азотом и ацетатом палладия (13,3 мг, 5,94 мкмоль) и последовательно добавляли XantPhos (34,3 мг, 5,94 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Добавляли H₂O (3,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 25 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 99,8:0,2 до 90:10). Остаток солюбилизировали в EtOAc и смесь выпаривали в вакууме (дважды). Остаток растворяли в EtOAc и наблюдали осадок при добавлении гептана. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 40°C в течение 16 ч с получением соединения 79 (143 мг, 42%).

Соединение 23 и соединение 24.

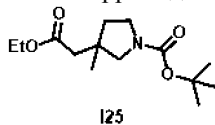


Синтез промежуточного соединения I21.



Промежуточное соединение I25.

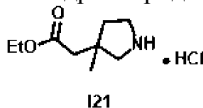
трет-Бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-(3E)-3-(2-этокси-2-оксоэтилиден)пирролидин-1-карбоксилата [664364-28-7] (3,50 г, 13,7 ммоль), хлортриметилсилана (63,8 мл, 54,8 ммоль) и йодида одновалентной меди (3,02 г, 15,8 ммоль) в THF (150 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -30°C и по каплям добавляли бромид метилмагния (3,0 М в Et₂O, 27,4 мл, 82,3 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc и 1н. водный раствор HCl. Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 70:30) с получением промежуточного соединения I25 (2,0 г, 54%).

Промежуточное соединение I21.

Этил-2-(3-метилпирролидин-3-ил)ацетата гидрохлорид

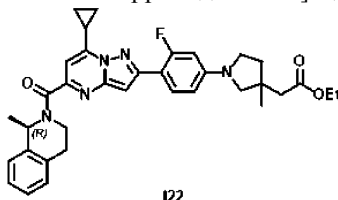


К раствору промежуточного соединения I25 (550 мг, 2,03 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 2,53 мл, 10,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Продукт I21 применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединений 23 и 24.

Промежуточное соединение I22.

Этил-2-[1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетат

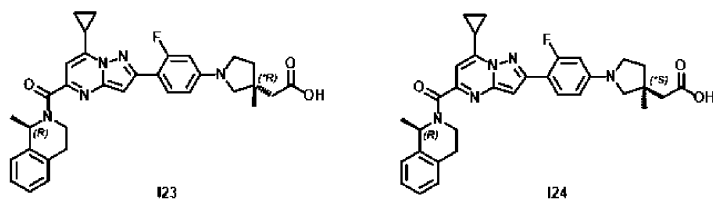


Азотом продували смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (474 мг, 0,94 ммоль), промежуточного соединения I21 (390 мг, 1,88 ммоль), карбоната цезия (0,92 г, 2,82 ммоль) и XantPhos (54,3 мг, 93,9 мкмоль). Добавляли 1,4-диоксан (15 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (21,1 мг, 93,9 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением промежуточного соединения I22 (490 мг, 88%).

Промежуточные соединения I23 и I24.

2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]уксусная кислота и

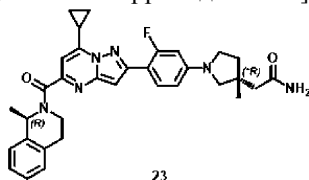
2-[(3*S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]уксусная кислота:



К раствору промежуточного соединения I22 (490 мг, 823 мкмоль) в THF (10 мл), MeOH (3 мл) и H₂O (1,2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (104 мг, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли несколько капель H₂O с последующим добавлением 3н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением смеси диастереомеров (250 мг, 53%). Очистку осуществляли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% i-PrOH) с получением диастереомеров I23 (120 мг, 26%) и I24 (122 мг, 26%). Диастереомеры очищали по отдельности с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением соединения I23 (95 мг, 20%) и соединения I24 (92 мг, 20%).

Соединение 23.

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

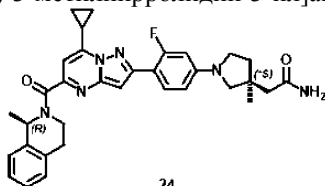


23

Смесь промежуточного соединения I23 (80,0 мг, 0,14 ммоль), HMDS (35,9 мкл, 0,17 ммоль), NATU (80,4 мг, 0,21 ммоль) и DIPEA (36,4 мкл, 0,21 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (53 мг) кристаллизовали из DIPE с получением соединения 23 (35,6 мг, 44%).

Соединение 24.

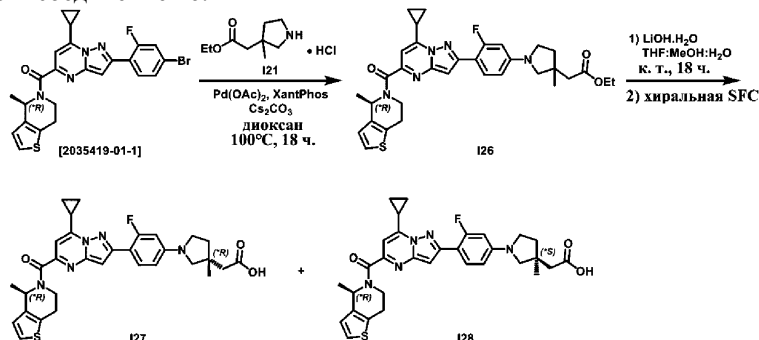
2-[(3*S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетамид

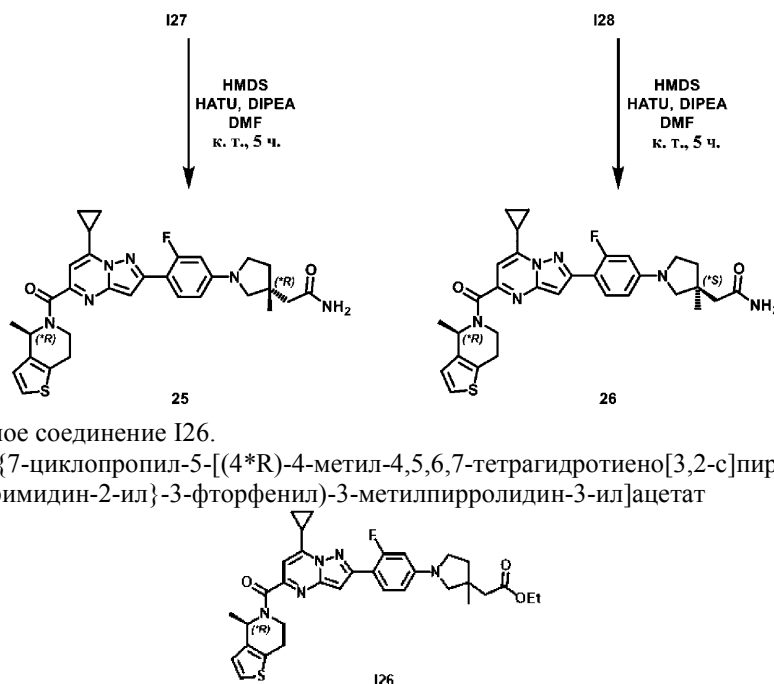


24

Соединение 24 (29 мг, 32%) синтезировали из промежуточного соединения I24 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 23.

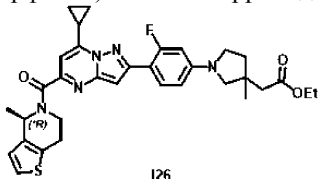
Соединение 25 и соединение 26.





Промежуточное соединение I26.

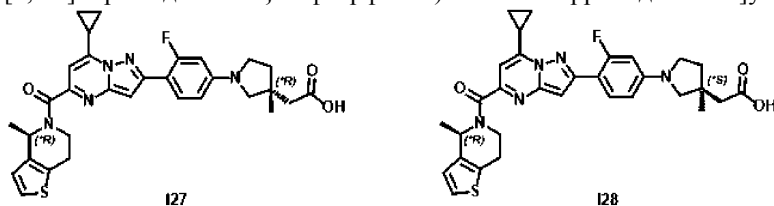
Этил-2-[1-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетат



Смесь 2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-5-[(4R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидина [2035419-01-1] (517 мг, 1,01 ммоль), промежуточного соединения I21 (420 мг, 2,02 ммоль), карбоната цезия (0,99 г, 3,03 ммоль) и XantPhos (80,1 мг, 0,14 ммоль) продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (12 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (22,7 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением промежуточного соединения I26 (440 мг, 72%).

Промежуточные соединения I27 и I28.

2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]уксусная кислота и 2-[(3*S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]уксусная кислота:

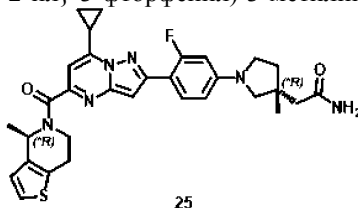


К раствору промежуточного соединения I26 (440 мг, 0,73 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (3 мл) и H₂O (1,2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (92,1 мг, 2,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли несколько капель H₂O с последующим добавлением 3н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Диастереоизомеры (220 мг) разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 65% CO₂, 35% i-PrOH) с получением соединения I27 (94 мг) и соединения I28 (94 мг). Два разделенных диастереоизомера поглощали с помощью DIPE и твердые вещества отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C. Диастереоизомеры очищали по отдельности с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением промежуточных соединений I27 (78 мг, 18%) и I28 (70 мг, 17%).

Соединение 25.

2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-

карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетамид

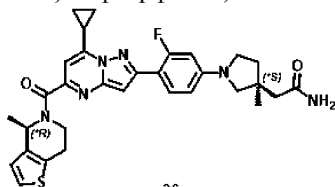


25

Раствор промежуточного соединения I27 (78,0 мг, 0,14 ммоль), HMDS (34,6 мкл, 0,16 ммоль), HATU (77,5 мг, 0,20 ммоль) и DIPEA (46,9 мкл, 0,27 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г Gracse®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (32 мг) кристаллизовали из DIPE с получением соединения 25 (18 мг, 23%).

Соединение 26.

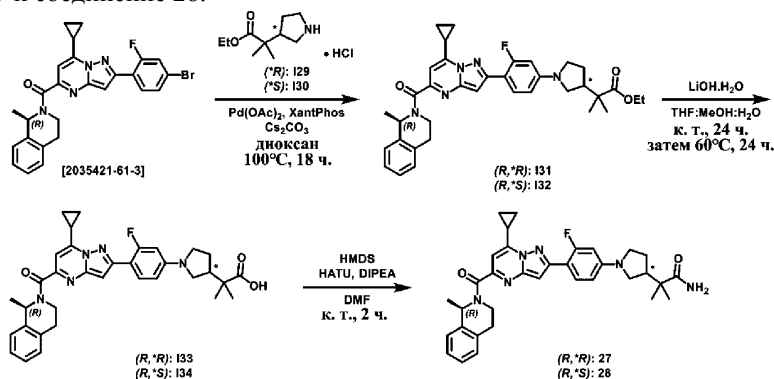
2-[(3*S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиримидин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-ил]ацетамид



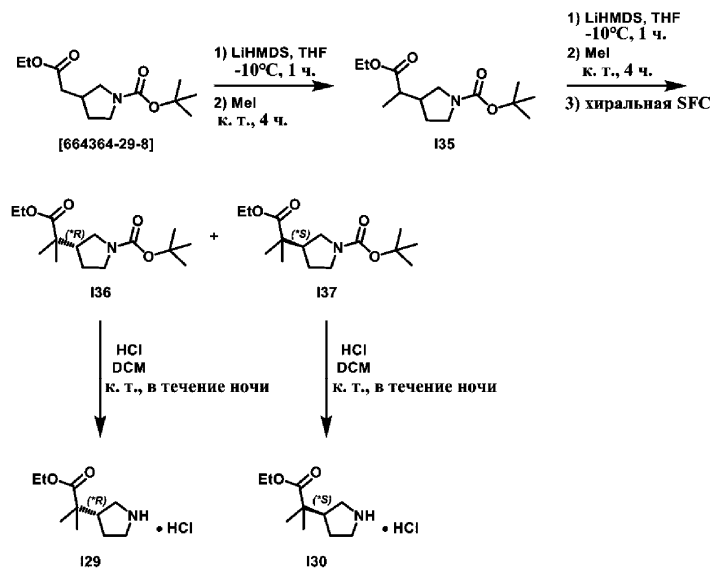
26

Соединение 26 (28 мг, 40%) синтезировали из промежуточного соединения I28 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 25.

Соединение 27 и соединение 28.

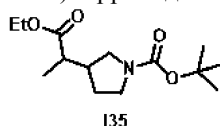


Синтез промежуточных соединений I29 и I30.



Промежуточное соединение I35.

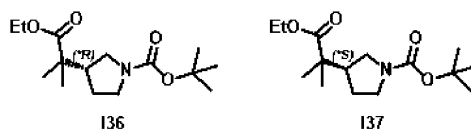
трет-Бутил-3-(1-этокси-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(2-этокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата [664364-29-8] (1,7 г, 6,61 ммоль) в THF (60 мл) при -10°C в течение 1 ч добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (1,5 М в THF, 10,6 мл, 15,9 ммоль). Добавляли йодметан (0,98 мл, 15,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Промежуточное соединение I35 применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточные соединения I36 и I37.

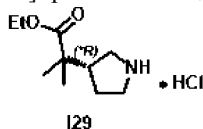
трет-Бутил-(3*R)-3-(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат и трет-бутил-(3*S)-3-(1-этокси-2-метил-1-оксопропан-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат:



Добавляли бис-(триметилсилил)амид лития (1,5 М в THF, 18,4 мл, 27,6 ммоль) в раствор промежуточного соединения I35 (2,50 г, 9,21 ммоль) в THF (37,5 мл) при -10°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч. Добавляли йодметан (1,37 мл, 22,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Amylose-2, 5 мкм, 250×21,2 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% i-PrOH) с получением промежуточных соединений I36 (850 мг, 32%) и I37 (850 мг, 32%).

Промежуточное соединение I29.

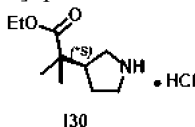
Этил-2-метил-2-[(3*R)-пирролидин-3-ил]пропаноата гидрохлорид



К раствору промежуточного соединения I36 (250 мг, 876 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли HCl (4,0 М в диоксане, 1,1 мл, 4,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и продукт I29 применяли на следующей стадии как можно скорее без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I30.

Этил-2-метил-2-[(3*S)-пирролидин-3-ил]пропаноата гидрохлорид

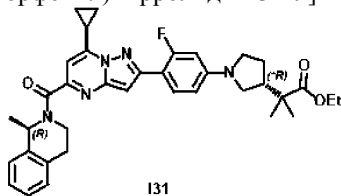


Промежуточное соединение I30 синтезировали из промежуточного соединения I37 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I29. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез соединений 27 и 28.

Промежуточное соединение I31.

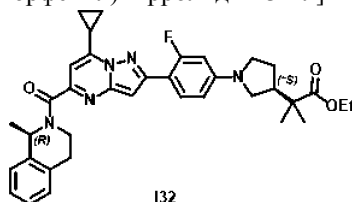
Этил-2-[(3*R)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропаноат



Смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (228 мг, 0,45 ммоль), промежуточного соединения I29 (150 мг, 0,68 ммоль), карбоната цезия (441 мг, 1,35 ммоль) и XantPhos (26,1 мг, 45,1 мкмоль) продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (7 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (10,1 мг, 45,1 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 75:25) с получением промежуточного соединения I31 (190 мг, 69%).

Промежуточное соединение I32.

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

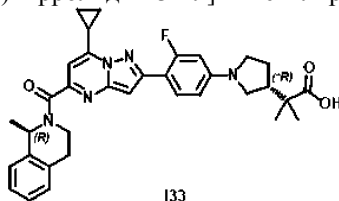


I32

Промежуточное соединение I32 (125 мг, 57%) синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и промежуточного соединения I30 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения I31, при этом время реакции является менее длительным и составляет 3 ч.

Промежуточное соединение I33.

2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота

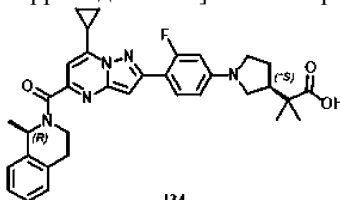


I33

Добавляли моногидрат гидроксида лития (65,4 мг, 1,56 ммоль) в раствор промежуточного соединения I31 (0,19 г, 0,31 ммоль) в THF (5 мл), MeOH (2 мл) и H₂O (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч и при 60°C в течение 24 ч. Добавляли несколько капель H₂O с последующим добавлением 3н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Продукт I33 (210 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I34.

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

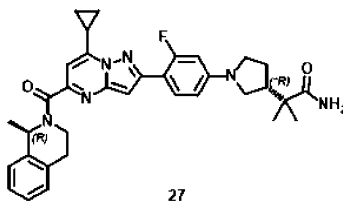


I34

Промежуточное соединение I34 синтезировали из промежуточного соединения I32 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I33. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Продукт I34 (155 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 27.

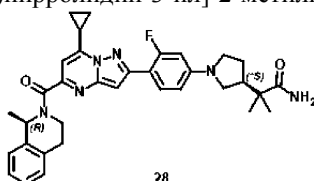
2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропанамид



Смесь промежуточного соединения I33 (190 мг, 327 мкмоль), HMDS (83,2 мкл, 392 мкмоль), HATU (186 мг, 0,49 ммоль) и DIPEA (112 мкл, 0,65 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Grace® 12 г, 15-40 мкм, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (85 мг) поглощали с помощью DIPE и твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 27 (50 мг, 26%).

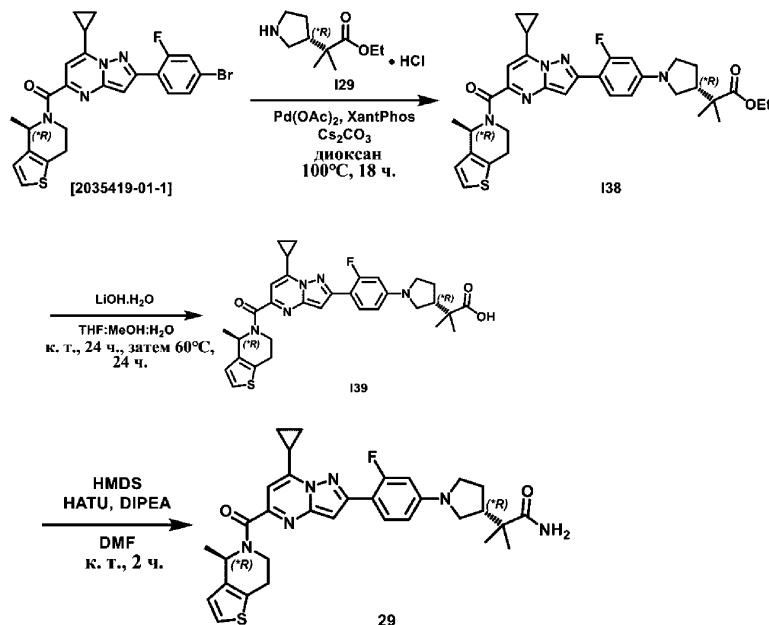
Соединение 28.

2-[(3*S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирозоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропанамид



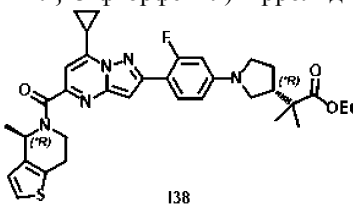
Соединение 28 синтезировали из промежуточного соединения I34 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 27. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Продукт лиофилизировали с MeCN/H₂O (80:20) с получением соединения 28 (56 мг, 36%).

Соединение 29.



Промежуточное соединение I38.

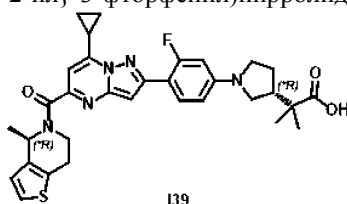
Этил-2-[(3*R)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-c]пиридин-5-карбонил]пирозоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропаноат



Смесь 2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пирозоло[1,5-а]пиримидина [2035419-01-1] (300 мг, 0,59 ммоль), промежуточного соединения I29 (195 мг, 0,88 ммоль), карбоната цезия (573 мг, 1,76 ммоль) и XantPhos (33,9 мг, 58,6 мкмоль) продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (7 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (13,2 мг, 58,6 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 75:25) с получением промежуточного соединения I38 (120 мг, 33%).

Промежуточное соединение I39.

2-[(3*R)-1-(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)пирролидин-3-ил]-2-метилпропановая кислота

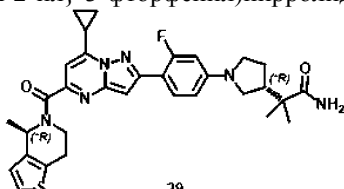


I39

К раствору промежуточного соединения I38 (0,12 г, 195 мкмоль) в THF (5 мл), MeOH (1 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (24,5 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч и при 60°C в течение еще 24 ч. Добавляли несколько капель H₂O с последующим добавлением 3н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 4 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением промежуточного соединения I39 (75 мг, 65%).

Соединение 29.

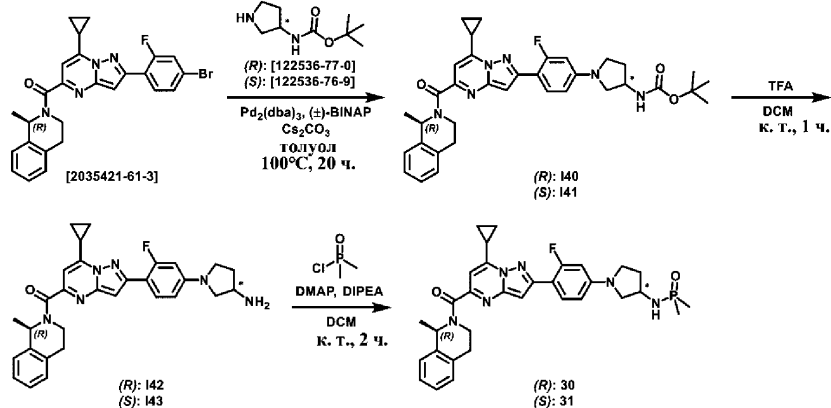
2-[(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]-2-метилпропанамид



29

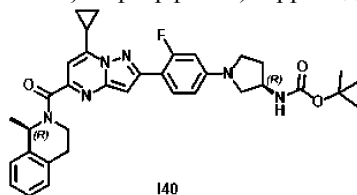
Раствор промежуточного соединения I39 (75,0 мг, 0,13 ммоль), HMDS (32,5 мкл, 0,15 ммоль), HATU (72,8 мг, 0,19 ммоль) и DIPEA (44,0 мкл, 0,26 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенное соединение очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 4 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Продукт лиофилизировали (MeCN/H₂O, 80:20) с получением соединения 29 (41 мг, 55%).

Соединение 30 и соединение 31.



Промежуточное соединение I40.

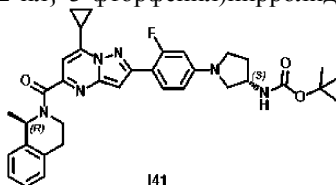
трет-Бутил-N-(3R)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]карбамат



В сосуд Шленка загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (500 мг, 0,95 ммоль), (R)-3-(вос-амино)пирролидин [122536-77-0] (355 мг, 1,91 ммоль), карбонат цезия (1,09 г, 3,34 ммоль) и толуол (20 мл). Смесь продували азотом. Добавляли ($\pm$)-BINAP (59,3 мг, 95,3 мкмоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (87,2 мг, 95,3 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью солевого раствора и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неоочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC ($SiOH$ с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I40 (542 мг, 93%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I41.

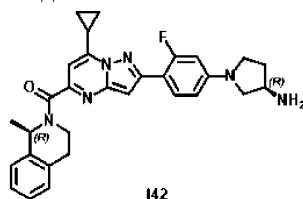
трет-Бутил-N-[(3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]карбамат



Промежуточное соединение I41 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и (S)-3-(вос-амино)пирролидина [122536-76-9] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I40. Промежуточное соединение I41 (570 мг, 98%) получали в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I42.

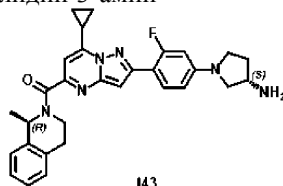
(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-амин



К раствору промежуточного соединения I40 (401 мг, 65,7 мкмоль) в DCM (8 мл) добавляли TFA (1,60 мл, 20,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли DCM и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$. Слои разделяли и органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I42 (358 мг) в виде желтой смолы. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I43.

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

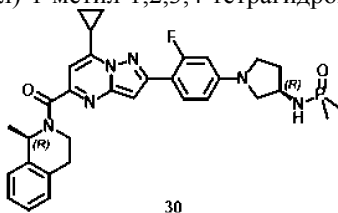


Промежуточное соединение I43 синтезировали из промежуточного соединения I41 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I42. Промежуточное соединение I43

(450 мг) получали в виде желтой смолы и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Соединение 30.

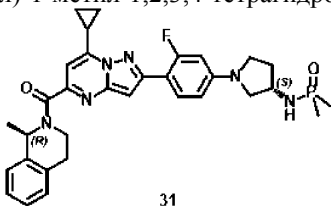
(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{4-[(3R)-3-[(диметилфосфорил)амино]пирролидин-1-ил]-2-фторфенил}-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К смеси промежуточного соединения I42 (354 мг, 638 мкмоль, чистота 92%), DIPEA (242 мкл, 1,40 ммоль) и DMAP (7,79 мг, 63,8 мкмоль) в DCM (5,6 мл) добавляли диметилфосфиновый хлорид (360 мкл, 0,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 10% водным раствором NaHCO_3 . Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), подвижная фаза: градиент DCM/MeOH от 100:0 до 96:4). Остаток поглощали с помощью MeOH, выпаривали и растирали с Et_2O . Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 30 (199 мг, 53%) в виде желтоватого твердого вещества.

Соединение 31.

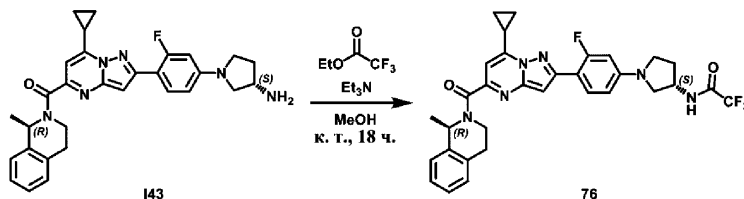
(1R)-2-(7-Циклопропил-2-{4-[(3S)-3-[(диметилфосфорил)амино]пирролидин-1-ил]-2-фторфенил}-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Соединение 31 синтезировали из промежуточного соединения I43 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 30. Продукт высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч с получением соединения 31 (233 мг, 58%) в виде желтоватого твердого вещества.

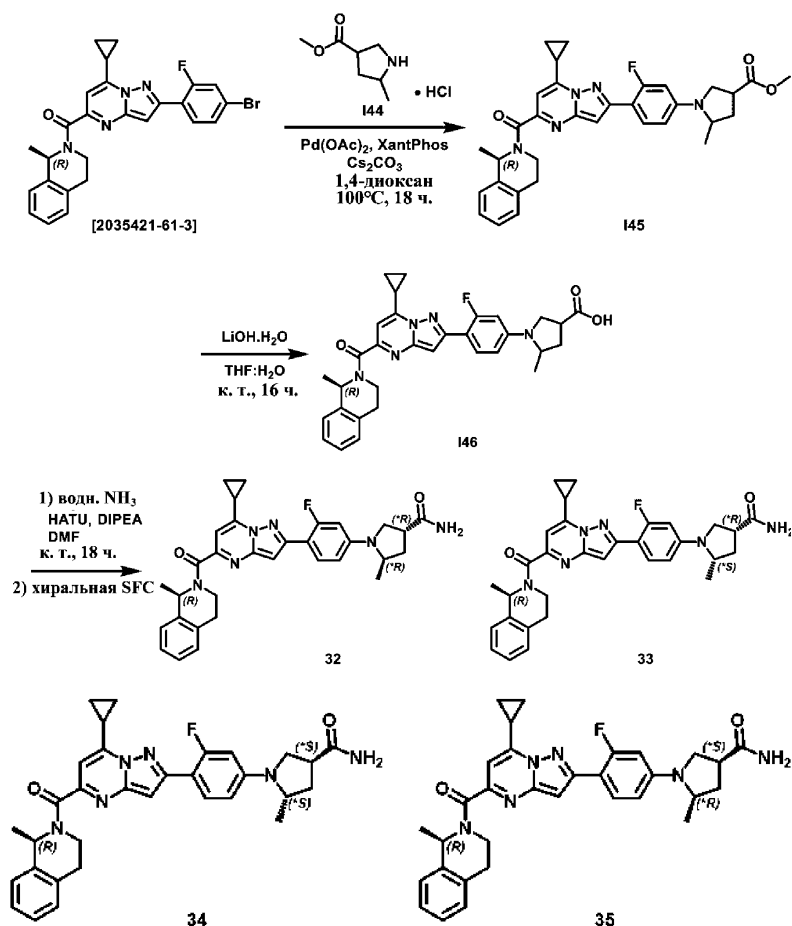
Соединение 76.

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

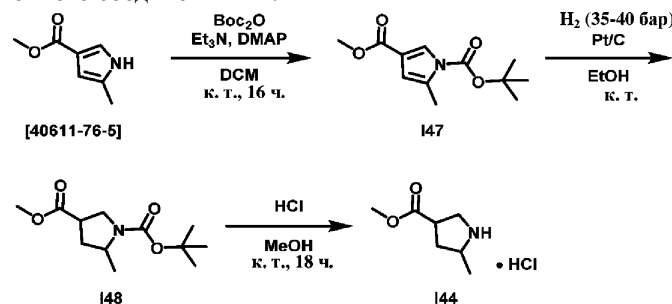


В закрытой пробирке к раствору промежуточного соединения I43 (100 мг, 196 мкмоль) в MeOH (0,8 мл) добавляли Et_3N (32 мкл, 0,23 ммоль) и этилтрифторацетат (30 мкл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40). Остаток кристаллизовали из MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч с получением соединения 76 (53 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 32, соединение 33, соединение 34 и соединение 35.

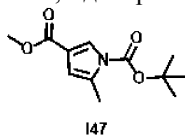


Синтез промежуточного соединения I44.



Промежуточное соединение I47.

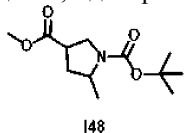
1-трет-Бутил-3-метил-5-метил-1H-пиррол-1,3-дикарбоксилат



В закрытую пробирку загружали DMAP (8,78 мг, 71,8 мкмоль), сложный метиловый эфир 5-метил-1H-пиррол-3-карбоновой кислоты [40611-76-5] (100 мг, 0,72 ммоль), Woc_2O (154 мкл, 0,72 ммоль), триэтиламин (0,30 мл, 2,16 ммоль) и безводный DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли H_2O , насыщенный водный раствор NaHCO_3 и EtOAc . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I47 (170 мг, 99%).

Промежуточное соединение I48.

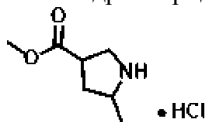
1-трет-Бутил-3-метил-5-метилпирролидин-1,3-дикарбоксилат



В автоклаве смесь промежуточного соединения I47 (1,25 г, 5,22 ммоль) и платины на угле (1 вес.%, 4,1 г, 209 мкмоль) в EtOH (38 мл) перемешивали при к.т. при давлении 35 бар H₂ в течение 16 ч. Добавляли платину на угле (1 вес.%, 1,02 г, 52 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. при давлении 40 бар H₂. Добавляли платину на угле (1 вес.%, 1,02 г, 52 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. при давлении 40 бар H₂. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 0:100) с получением промежуточного соединения I48 (850 мг, 67%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I44.

Метил-5-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид



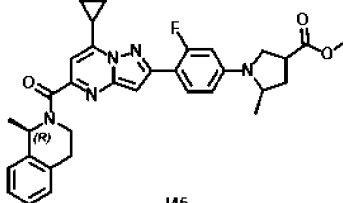
I44

К раствору промежуточного соединения I48 (850 мг, 3,49 ммоль) в MeOH (5,0 мл) по каплям добавляли хлористоводородную кислоту (3,0 М в CPME, 12,5 мл, 37,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с толуолом с получением промежуточного соединения I44 (627 мг, колич.) в виде бесцветного масла.

Синтез соединений 32, 33, 34 и 35.

Промежуточное соединение I45.

Метил-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-5-метилпирролидин-3-карбоксилат

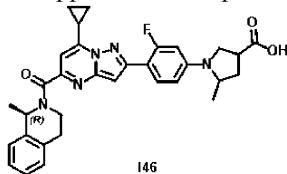


I45

В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (703 мг, 1,39 ммоль), промежуточное соединение I44 (250 мг, 1,39 ммоль) и карбонат цезия (1,36 г, 4,18 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (11 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (31,2 мг, 0,14 ммоль) и XantPhos (80,5 мг, 0,14 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50) с получением промежуточного соединения I45 (260 мг, 33%) в виде желтоватого твердого вещества.

Промежуточное соединение I46.

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



I46

К раствору промежуточного соединения I45 (680 мг, 1,20 ммоль) в THF (27 мл) и H₂O (6,8 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (151 мг, 3,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH, от 80:19,5:0,5 до 40:58,5:1,5) с получением промежуточного соединения I46 (660 мг, колич.).

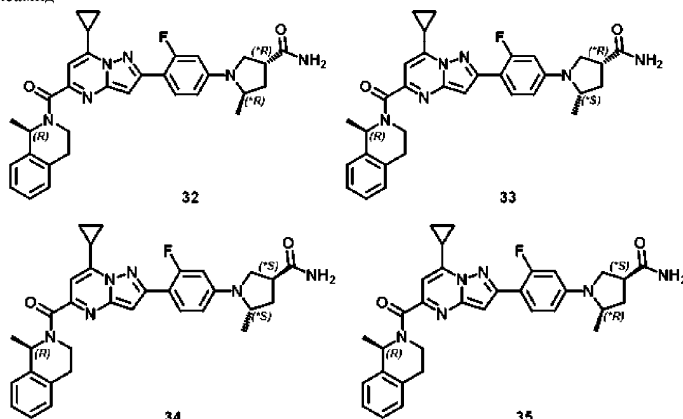
Соединения 32, 33, 34 и 35.

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

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

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

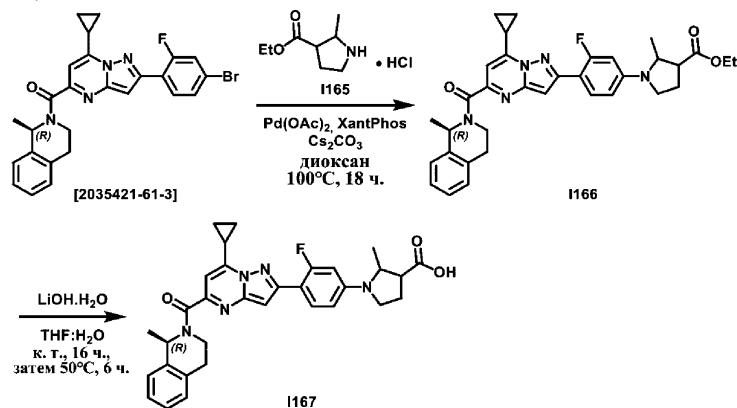
(3*S,5*S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-5-метилпирролидин-3-карбоксамид

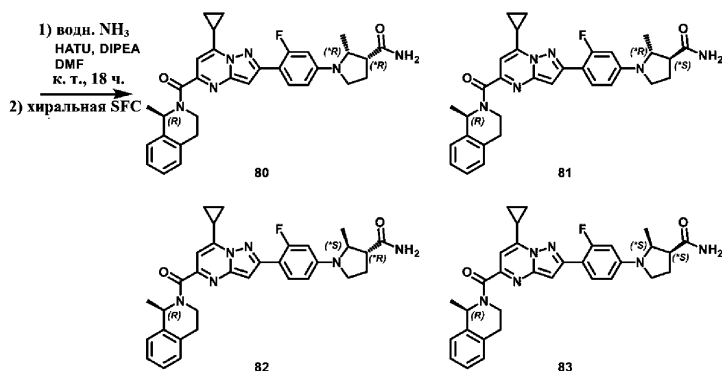


Смесь промежуточного соединения I46 (660 мг, 1,19 ммоль), HATU (680 мг, 1,79 ммоль) и DIPEA (616 мкл, 3,58 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 403 мкл, 5,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20) с получением смеси диастереоизомеров (550 мг, 83%) в виде желтого масла.

Образец объединяли с другим образцом (123 мг) и диастереоизомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRACEL OJ-H, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 58% CO₂, 42% MeOH (0,3% i-PrNH₂)). Выделяли четыре фракции (A, B, C и D). После выпаривания растворителя остаток фракции A поглощали с помощью EtOH, твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 32 (94 мг, 11%). Остаток фракции B кристаллизовали из EtOAc, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 35 (168 мг, 20%). Остаток фракции C кристаллизовали из EtOAc. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 34 (94 мг, 11%). Остаток фракции D поглощали с помощью EtOH, твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 33 (164 мг, 20%).

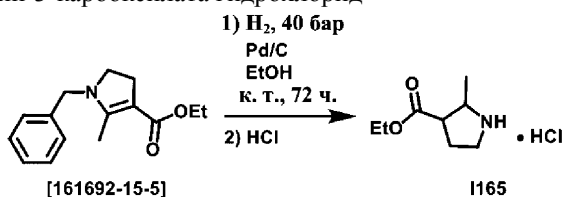
Соединения 80, 81, 82 и 83.





Синтез промежуточного соединения I165.

Этил-2-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид

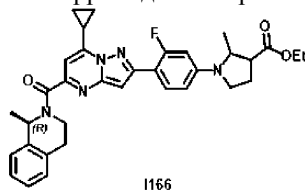


Смесь этил-1-бензил-2-метил-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата [161692-15-5] (3,60 г, 14,7 ммоль) и Pd/C (10%, 1,56 г, 1,47 ммоль) в EtOH (73 мл) перемешивали при к.т. в атмосфере водорода (40 бар) в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и к фильтрату добавляли хлороводород (3,0 М в CPME, 5,9 мл, 18 ммоль). Растворитель выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения I165 (2,6 г, 91%). Продукт использовали на следующей стадии как таковой.

Синтез соединений 80, 81, 82 и 83.

Промежуточное соединение I166.

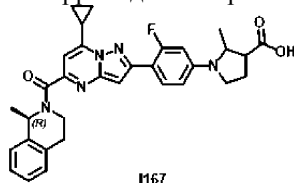
Этил-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-2-метилпирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку добавляли (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (2,81 г, 5,56 ммоль), промежуточное соединение I165 (1,40 г, 7,23 ммоль) и карбонат цезия (5,44 г, 16,7 ммоль). Смесь продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (45 мл) и смесь дегазировали азотом. Добавляли ацетат палладия (125 мг, 556 мкмоль) и XantPhos (322 мг, 556 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I166 (1,93 г, 60%) в виде желтоватого твердого вещества.

Промежуточное соединение I167.

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



К раствору промежуточного соединения I166 (1,93 г, 3,32 ммоль) в THF (34 мл) и H_2O (11 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (995 мг, 23,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч и при 50°C в течение 6 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO_4 до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь

очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH, от 80:19,5:0,5 до 30:68:2, с получением промежуточного соединения I167 (1,59 г, 87%).

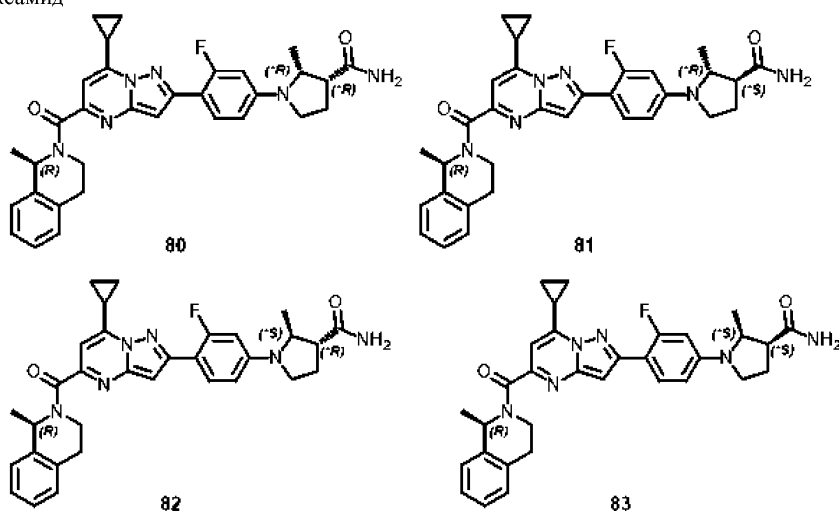
Соединения 80, 81, 82 и 83.

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

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

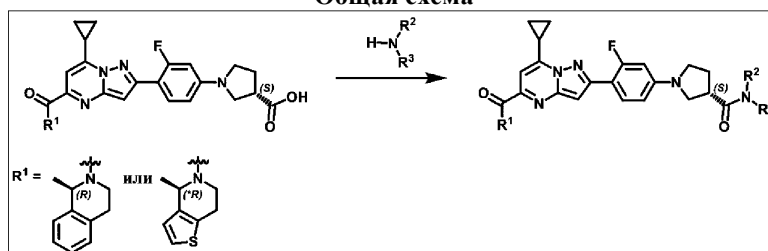
(2**S*,3**R*)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1*R*)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-2-метилпирролидин-3-карбоксамид

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



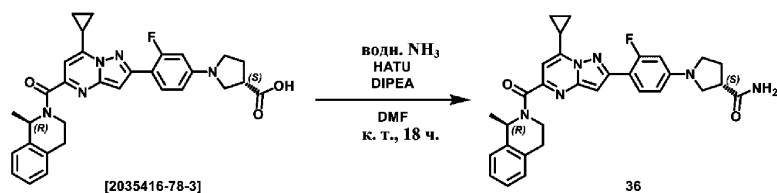
Смесь промежуточного соединения I167 (1,59 г, 2,87 ммоль), NATU (1,64 г, 4,31 ммоль) и DIPEA (1,49 мл, 8,62 ммоль) в DMF (48 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 1,0 мл, 14,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20) с получением смеси диастереоизомеров (1,3 г, 82%). Диастереоизомеры (700 мг) разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH (0,3% i-PrNH₂)). Разделенные диастереоизомеры поглощали с помощью Et₂O. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 81 (60 мг, 4%), соединения 80 (180 мг, 11%) и соединения 82 (65 мг, 4%). Последний остаток поглощали с помощью EtOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 83 (215 мг, 14%).

Общая схема



Соединение 36.

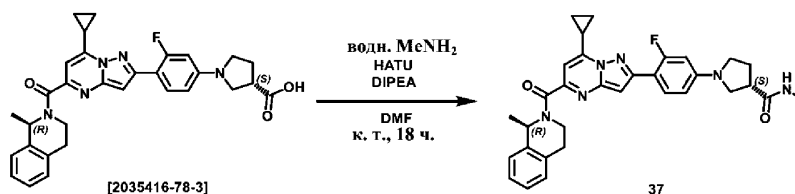
(3*S*)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1*R*)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид



Смесь (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-78-3] (10,5 г, 18,4 ммоль), HATU (10,5 г, 27,6 ммоль) и DIPEA (10 мл, 58,0 ммоль) в DMF (180 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 15 мл, 222 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли H₂O, солевой раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 98:2). Остаток кристаллизовали из MeCN, отфильтровывали и высушивали в вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 36 (6,47 г, 65%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 37.

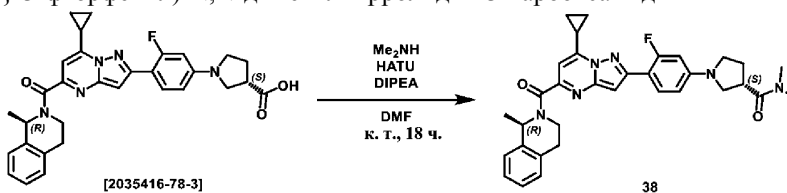
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид



Смесь (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-78-3] (180 мг, 333 мкмоль), HATU (190 мг, 500 мкмоль) и DIPEA (172 мкл, 1,00 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли метиламин (40% в H₂O, 144 мкл, 1,67 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20) с получением соединения 37 (135 мг, 73%) в виде желтого масла.

Соединение 38.

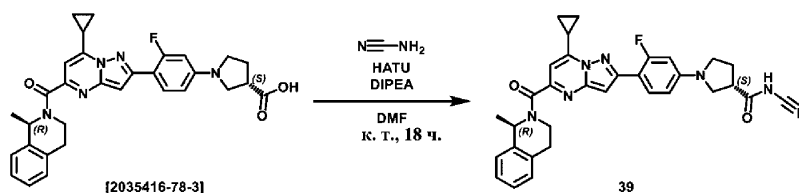
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N,N-диметилпирролидин-3-карбоксамид



Соединение 38 синтезировали из (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-78-3] и диметиламина (2,0 М в THF) [124-40-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 37. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 40:60 до 0:100) с получением соединения 38 (102 мг, 54%) в виде желтого масла.

Соединение 39.

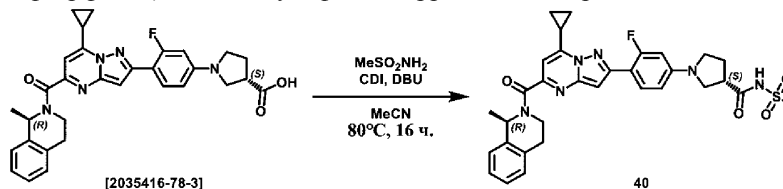
(3S)-N-Циано-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид



Соединение 39 синтезировали из (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-78-3] и цианамид [420-04-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 37. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 50:50) с получением желтого масла (90 мг). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (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 45:55) с получением после лиофилизации соединения 39 (70,0 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 40.

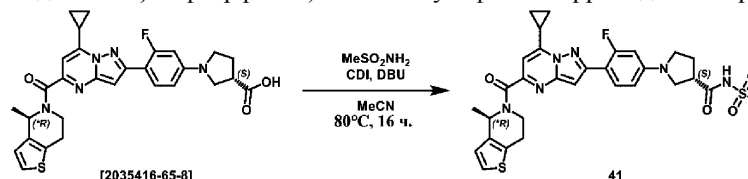
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метансульфонилпирролидин-3-карбоксамид



Смесь (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-78-3] (200 мг, 371 мкмоль) и CDI (180 мг, 1,11 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли DBU (221 мкл, 1,48 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (141 мг, 1,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор, 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе воды и солевого раствора (1:1), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (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 45:55). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Смесь очищали с помощью препаративной LC (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 50:50). Остаток (182 мг) растворяли в MeCN (5 мл) и добавляли CDI (180 мг, 1,11 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и добавляли DBU (221 мкл, 1,48 ммоль) и метансульфонамид (141 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор, 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе воды и солевого раствора (1:1), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (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 45:55) с получением после лиофилизации соединения 40 (131 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 41.

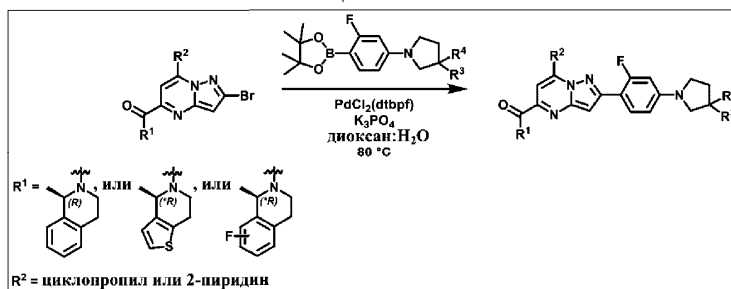
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метансульфонилпирролидин-3-карбоксамид



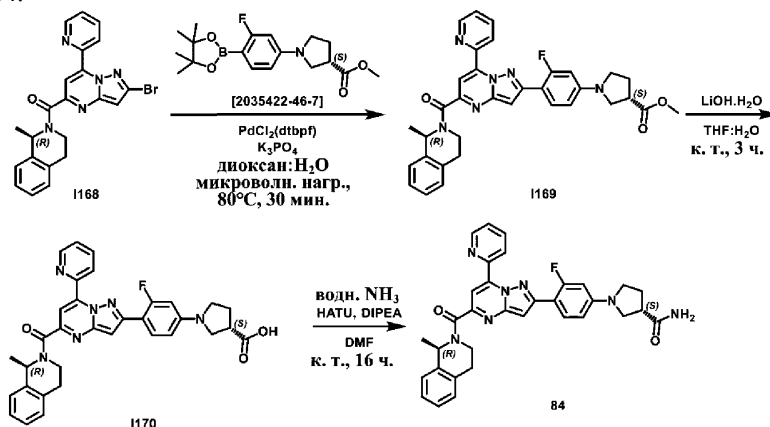
Смесь (3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротииено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты [2035416-65-8] (153 мг, 0,28 ммоль) и CDI (54,6 мг, 0,34 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при к.т. в течение

2 ч. Добавляли DBU (62,8 мкл, 0,42 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (40,0 мг, 0,42 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор, 1н. водный раствор HCl и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе воды и солевого раствора (1:1), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 99:1). Остаток кристаллизовали из MeOH, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 41 (93 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества.

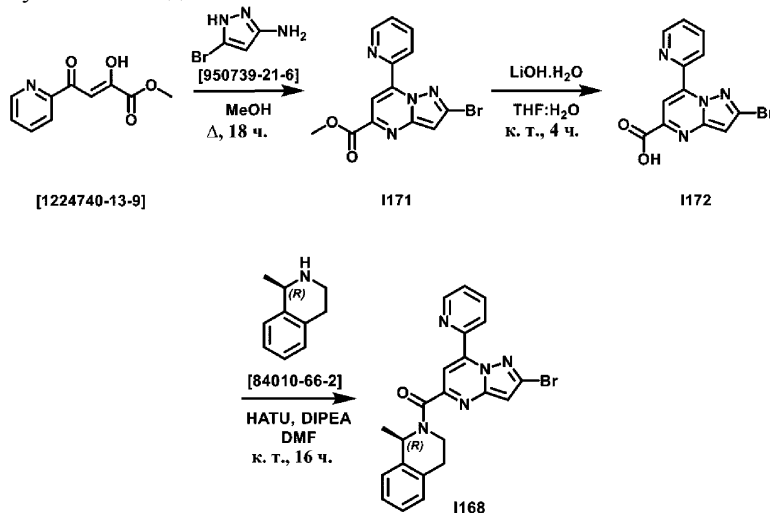
Общая схема



Соединение 84.

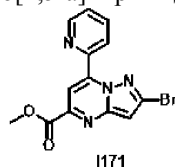


Синтез промежуточного соединения I168.



Промежуточное соединение I171.

Метил-2-бром-7-(пиридин-2-ил)пирозоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат

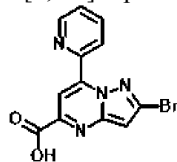


Смесь метил-2-гидрокси-4-оксо-4-(пиридин-2-ил)бут-2-еноата [1224740-13-9] (730 мг, 3,52 ммоль) и

3-бром-1Н-пиразол-5-амин [950739-21-6] (628 мг, 3,88 ммоль) в MeOH (17 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и осадок отфильтровывали, прополаскивали с помощью MeOH и высушивали. Остаток (546 мг) очищали с помощью ахиральной SFC (неподвижная фаза: Lux Cellulose-2, 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 60% CO₂, 40% MeOH) с получением промежуточного соединения I171 (147 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I172.

Метил-2-бром-7-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота

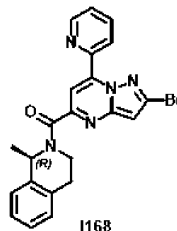


I172

Добавляли моногидрат гидроксида лития (21,1 мг, 883 мкмоль) в раствор промежуточного соединения I171 (147 мг, 0,44 ммоль) в THF (5 мл) и H₂O (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором и H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I172 (134 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I168.

(1R)-2-[2-Бром-7-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



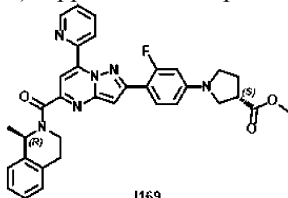
I168

К смеси промежуточного соединения I172 (134 мг, 420 мкмоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (68,0 мг, 462 мкмоль) и DIPEA (220 мкл, 1,26 ммоль) в DMF (3,8 мл) добавляли HATU (207 мг, 546 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I168 (113 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 84.

Промежуточное соединение I169.

Метил-(3S)-1-[3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил]пирролидин-3-карбоксилат



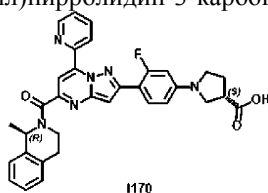
I169

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I168 (98,0 мг, 219 мкмоль), метил-(3S)-1-[3-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксилат [2035422-46-7] (84,0 мг, 0,24 ммоль), трехосновный фосфат калия (141 мг, 0,67 ммоль), 1,4-диоксан (3,2 мл) и H₂O (0,6 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (14,5 мг, 22,3 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь объединяли с другой фракцией (15 мг, 33,5 мкмоль) и разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной

формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 70:30 до 0:100) с получением промежуточного соединения I169 (113 мг, 75%) в виде оранжевой пены.

Промежуточное соединение I170.

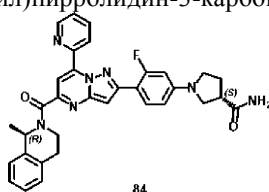
(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I169 (113 мг, 191 мкмоль) в THF (1,2 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (13,7 мг, 574 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью солевого раствора и H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I170 (117 мг, колич., чистота 95%) в виде оранжевого твердого вещества.

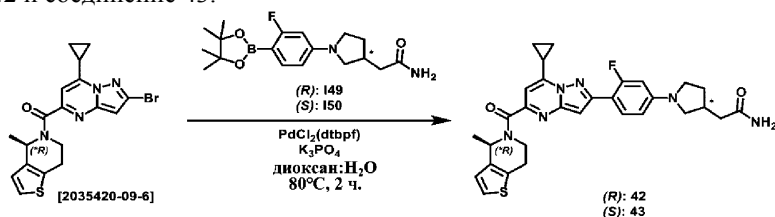
Соединение 84.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксамида

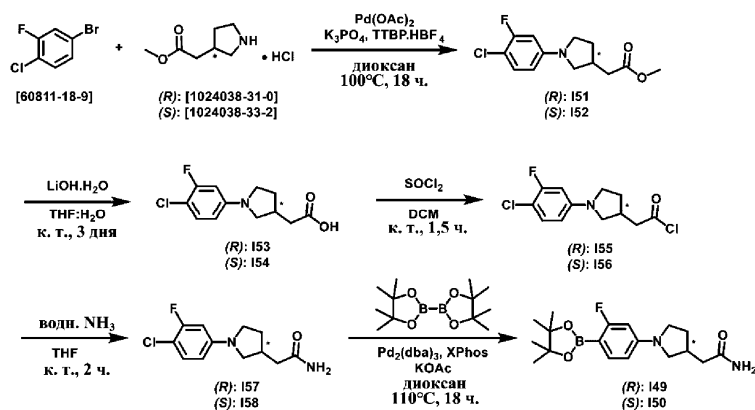


Смесь промежуточного соединения I170 (117 мг, 193 мкмоль, чистота 95%), NATU (110 мг, 289 мкмоль) и DIPEA (100 мкл, 578 мкмоль) в DMF (1,9 мл) перемешивали при к.т. в течение 10 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 365 мкл, 5,78 ммоль) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью H₂O и солевого раствора (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Остаток (88 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. NH₄HCO₃)/MeCN, от 65:35 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали до сухого состояния и выпаривали совместно с MeOH и MeCN (дважды). Твердое вещество высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением соединения 84 (58 мг, 52%) в виде оранжевого твердого вещества.

Соединение 42 и соединение 43.

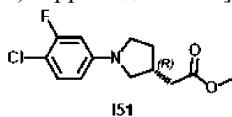


Синтез промежуточных соединений I49 и I50.



Промежуточное соединение I51.

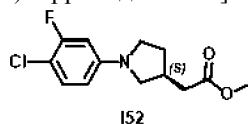
Метил-2-[(3R)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетат



В сосуд Шленка загружали 4-бром-1-хлор-2-фторбензол [60811-18-9] (1,02 мл, 8,35 ммоль), трехосновный фосфат калия (4,73 г, 22,3 ммоль), метил-(3R)-3-пирролидинилацетата гидрохлорид [1024038-31-0] (1,00 г, 5,57 ммоль) и 1,4-диоксан (45 мл) и его продували азотом в течение 5 мин. Добавляли три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (0,16 г, 0,56 ммоль) и ацетат палладия (62,5 мг, 0,28 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM/гептан), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 60:40) с получением промежуточного соединения I51 (880 мг, 58%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I52.

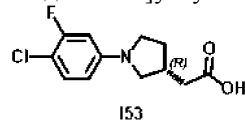
Метил-2-[(3S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетат



Промежуточное соединение I52 синтезировали из 4-бром-1-хлор-2-фторбензола [60811-18-9] и метил-(3S)-3-пирролидинилацетата гидрохлорида [1024038-33-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I51. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), подвижная фаза: гептан/EtOAc 80:20) с получением промежуточного соединения I52 (830 мг, 55%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I53.

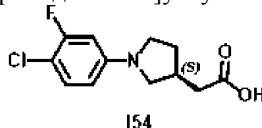
2-[(3R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]уксусная кислота



Промежуточное соединение I51 (880 мг, 3,24 ммоль) солибилизировали в THF (10 мл) и добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (680 мг, 16,2 ммоль) в H₂O (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I53 (840 мг, колич.) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I54.

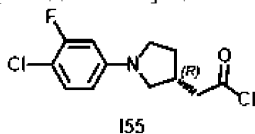
2-[(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]уксусная кислота



Промежуточное соединение I54 синтезировали из промежуточного соединения I52 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I53. Промежуточное соединение I54 (800 мг, колич.) получали в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I55.

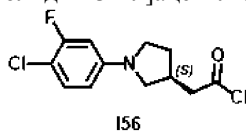
2-[(3R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетилхлорид



К раствору промежуточного соединения I53 (840 мг, 3,26 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли тионилхлорид (307 мкл, 4,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 90 мин. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I55 (900 мг, колич.). Продукт применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Промежуточное соединение I56.

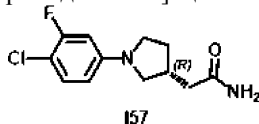
2-[(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетилхлорид



Промежуточное соединение I56 (856 мг, колич.) синтезировали из промежуточного соединения I54 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I55.

Промежуточное соединение I57.

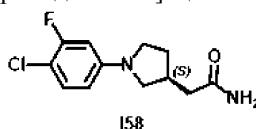
2-[(3R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетамид



К раствору промежуточного соединения I55 (900 мг, 3,26 ммоль) в THF (30 мл) добавляли аммиак (28% в H₂O, 30 мл, 444 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и с помощью EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 90:10:1) с получением промежуточного соединения I57 (588 мг, 63%, чистота 90%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I58.

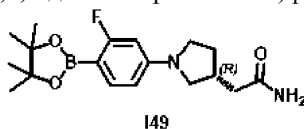
2-[(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетамид



Промежуточное соединение I58 синтезировали из промежуточного соединения I56 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I57. Промежуточное соединение I58 (741 мг, 85%, чистота 91%) получали в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I49.

2-[(3R)-1-[3-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-ил]ацетамид

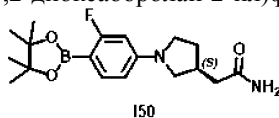


В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I57 (541 мг, 2,11 ммоль), бис-(пинаколато)дифторид (0,64 г, 2,53 ммоль), калиевую соль уксусной кислоты (0,41 г, 4,22 ммоль) и 1,4-диоксан (14 мл) и ее продували азотом в течение 10 мин. Добавляли XPhos (301 мг, 0,63 ммоль) и трис-(дифенилметил)карбиондипалладий (193 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 90:10:1) с получением промежуточного

соединения I49 (587 мг, 67%, чистота 84%) в виде серого твердого вещества.

Промежуточное соединение I50.

2-[(3S)-1-[3-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-ил]ацетамид



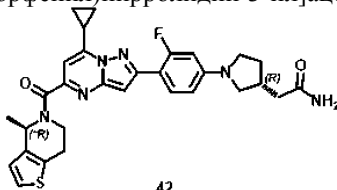
I50

Промежуточное соединение I50 синтезировали из промежуточного соединения I58 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I49. Промежуточное соединение I50 (935 мг, 77%, чистота 83%) получали в виде серого твердого вещества.

Синтез соединений 42 и 43.

Соединение 42.

2-[(3R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетамид

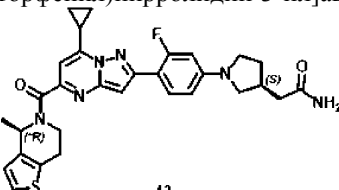


42

В закрытую пробирку загружали 2-бром-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин [2035420-09-6] (200 мг, 0,479 ммоль), промежуточное соединение I49 (278 мг, 0,67 ммоль, чистота 84%), трехосновный фосфат калия (305 мг, 1,44 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл) и H₂O (2 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (31,2 мг, 47,9 мкмоль) и реакционную смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 96:4:0,4). Остаток выпаривали совместно с MeOH и растирали с MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением соединения 42 (115 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 43.

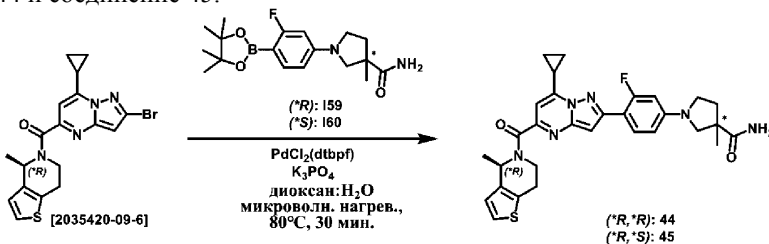
2-[(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-ил]ацетамид



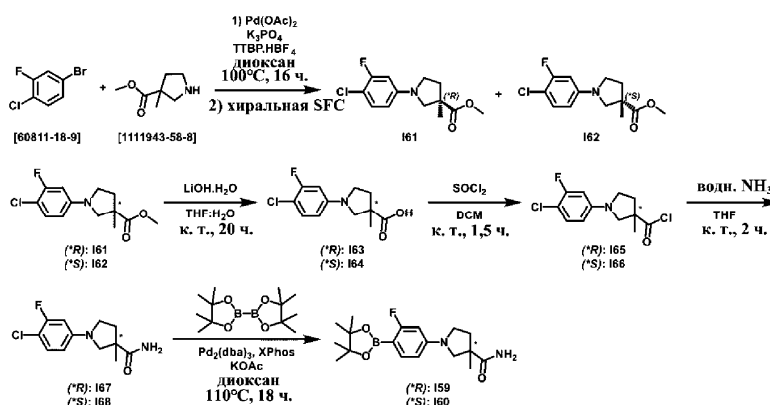
43

Соединение 43 синтезировали из 2-бром-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидина [2035420-09-6] и промежуточного соединения I50 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 42. Соединение 43 (161 мг, 60%) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение 44 и соединение 45.

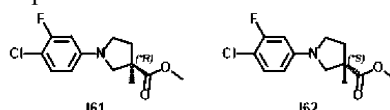


Синтез промежуточных соединений I59 и I60.



Промежуточные соединения I61 и I62.

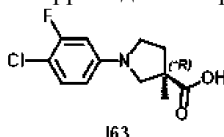
(*R)-Метил-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксилат и (*S)-метил-1-(4-хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку загружали 4-бром-1-хлор-2-фторбензол [60811-18-9] (4,0 мл, 32,8 ммоль), трехосновный фосфат калия (15,3 г, 72,3 ммоль), метил-3-метилпирролидин-3-карбоксилат [1111943-58-8] (3,45 г, 24,1 ммоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (638 мг, 2,20 ммоль) и 1,4-диоксан (163 мл) и ее продували азотом (3 раза). Добавляли ацетат палладия (247 мг, 1,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (гептан), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30). Энантиомеры (3,81 г) разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Whelk 01 (S, S) 5 мкм, 250×21,1 мм, подвижная фаза: 90% CO₂, 10% MeOH) с получением соединения I61 (1,7 г, 26%) в виде бесцветного масла и соединения I62 (1,67 г, 26%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I63.

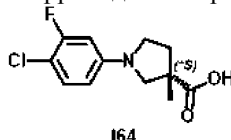
(3*R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



В закрытой пробирке в раствор промежуточного соединения I61 (445 мг, 1,64 ммоль) в THF (13 мл) и H₂O (6,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (344 мг, 8,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток (465 мг) поглощали с помощью Et₂O и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I63 (415 мг, 98%).

Промежуточное соединение I64.

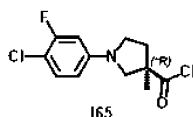
(3*S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I64 синтезировали из промежуточного соединения I62 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I63. Промежуточное соединение I64 (395 мг, 99%) получали в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I65.

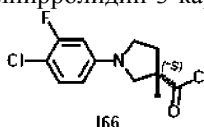
(3*R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбонилхлорид



К раствору промежуточного соединения I63 (395 мг, 1,53 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли тионилхлорид (145 мкл, 2,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1,5 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I65 (423 мг, колич.). Продукт применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Промежуточное соединение I66.

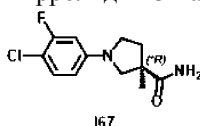
(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбонилхлорид



Промежуточное соединение I66 синтезировали из промежуточного соединения I64 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I65. Промежуточное соединение I66 (401 мг, колич.) применяли на следующей стадии без какой-либо очистки.

Промежуточное соединение I67.

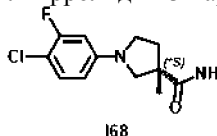
(3R)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксамид



К раствору промежуточного соединения I65 (423 мг, 1,53 ммоль) в THF (14 мл) добавляли аммиак (28% в H₂O, 14 мл, 207 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и с помощью EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 100:0:0 до 90:10:1) с получением промежуточного соединения I67 (286 мг, 73%) в виде желтоватого твердого вещества.

Промежуточное соединение I68.

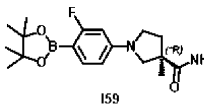
(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксамид



Промежуточное соединение I68 синтезировали из промежуточного соединения I66 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I67. Промежуточное соединение I68 (259 мг, 69%) получали в виде желтоватого твердого вещества.

Промежуточное соединение I59.

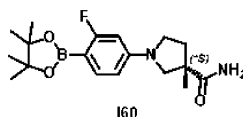
(3R)-1-[3-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилпирролидин-3-карбоксамид



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I67 (286 мг, 1,11 ммоль), бис-(пинаколато)дибор (567 мг, 2,23 ммоль), калиевую соль уксусной кислоты (219 мг, 2,23 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) и ее продували азотом. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (102 мг, 0,11 ммоль) и XPhos (159 мг, 0,33 ммоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения I59 (393 мг, 73%, чистота 72%) в виде желтоватого масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.

Промежуточное соединение I60.

(3S)-1-[3-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-3-метилпирролидин-3-карбоксамид

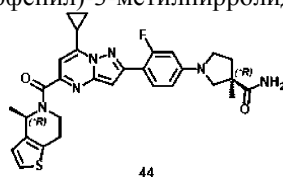


Промежуточное соединение 160 синтезировали из промежуточного соединения 168 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения 159. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения 160 (449 мг, 89%, чистота 70%) в виде желтоватого масла, которое кристаллизовалось при отстаивании.

Синтез соединений 44 и 45.

Соединение 44.

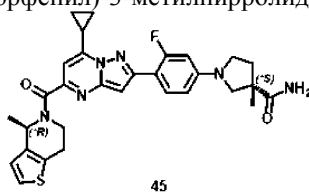
(3*R)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксамид



В закрытую пробирку загружали 2-бром-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин [2035420-09-6] (248 мг, 0,59 ммоль), промежуточное соединение 159 (345 мг, 0,71 ммоль, чистота 72%), трехосновный фосфат калия (431 мг, 2,03 ммоль), 1,4-диоксан (11 мл) и H₂O (4 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (42,7 мг, 65,4 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением однофазового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/MeOH 9:1), от 70:30 до 50:50). Остаток растирали с пентаном и твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 30 ч с получением соединения 44 (193 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества.

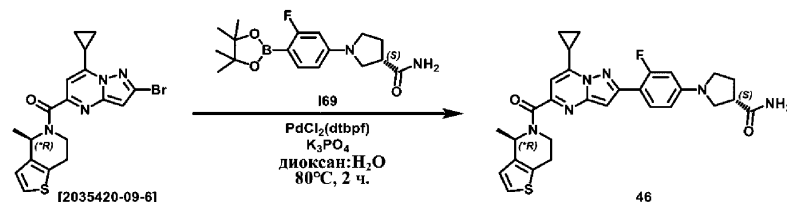
Соединение 45.

(3*S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-3-метилпирролидин-3-карбоксамид

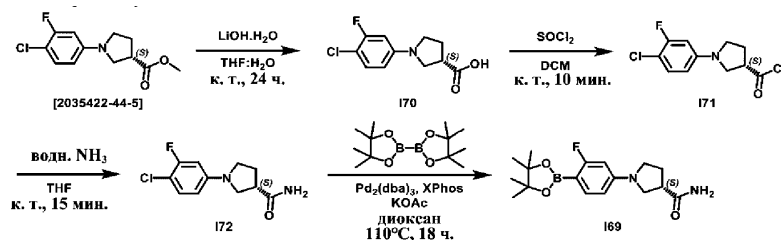


Соединение 45 синтезировали из 2-бром-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидина [2035420-09-6] и промежуточного соединения 160 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 44. Соединение 45 (275 мг, 71%) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение 46.

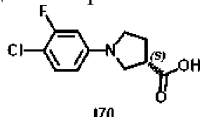


Синтез промежуточного соединения 169.



Промежуточное соединение 170.

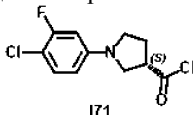
(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил-(3S)-1-(4-хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилата [2035422-44-5] (4,10 г, 15,9 ммоль) в THF (100 мл) и H₂O (50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (3,34 г, 79,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 170 (3,8 г, 98%) в виде оранжевого твердого вещества.

Промежуточное соединение 171.

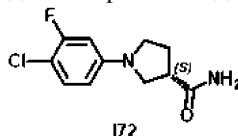
(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-карбонилхлорид



К раствору промежуточного соединения 170 (200 мг, 0,82 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли тионилхлорид (77,4 мкл, 1,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения 171 (215 мг, колич.).

Промежуточное соединение 172.

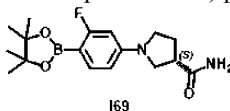
(3S)-1-(4-Хлор-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамида



К раствору промежуточного соединения 171 (3,23 г, 12,3 ммоль) в THF (120 мл) добавляли аммиак (28% в H₂O, 120 мл, 1,77 моль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором и с помощью EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4) с получением промежуточного соединения 172 (2,38 г, 80%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 169.

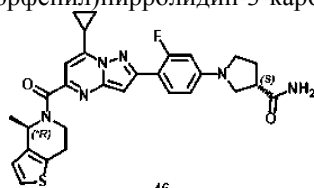
(3S)-1-[3-Фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксамида



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение 172 (3,22 г, 13,3 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (6,75 г, 26,6 ммоль) и ацетат калия (2,61 г, 26,6 ммоль) в 1,4-диоксане (115 мл) и ее продували азотом. Добавляли трис-(дифенилфосфин)дипалладий (1,22 г, 1,33 ммоль) и XPhos (1,90 г, 3,98 ммоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc, солевой раствор и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4) с получением промежуточного соединения 169 (5,24 г, 78%, чистота 66%) в виде бесцветного масла.

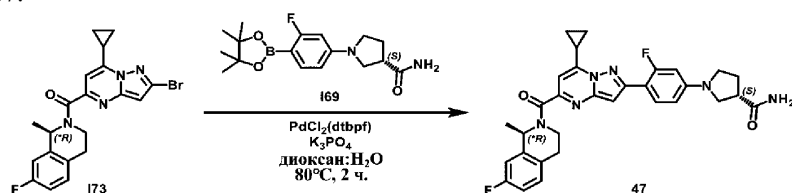
Синтез соединения 46.

(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид

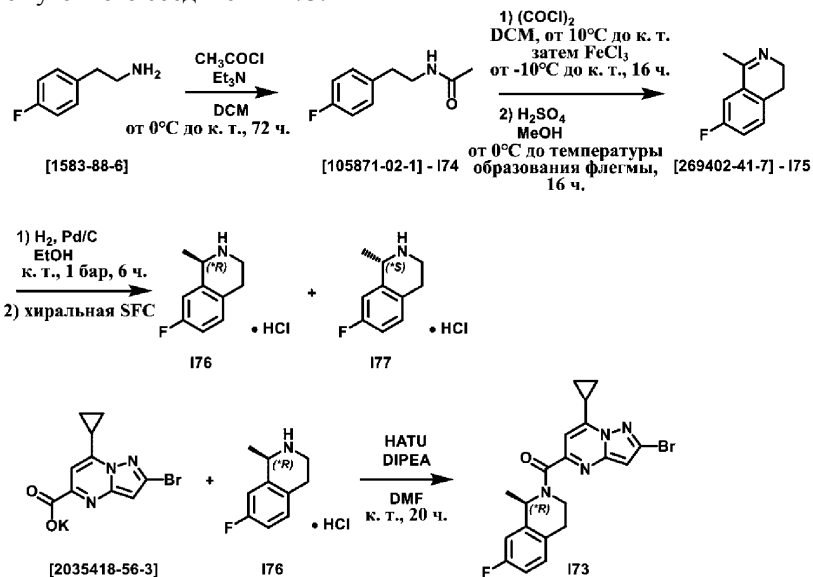


В закрытую пробирку загружали 2-бром-7-циклопропил-5-[(4*R)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидротieno[3,2-с]пиридин-5-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин [2035420-09-6] (200 мг, 0,48 ммоль), промежуточное соединение I69 (291 мг, 0,58 ммоль, чистота 66%), фосфат калия (0,31 г, 1,44 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и H₂O (1,5 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (23,4 мг, 35,9 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Остаток выпаривали совместно с MeOH и растирали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали, прополаскивали с помощью MeOH и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением соединения 46 (210 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 47.

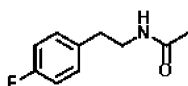


Синтез промежуточного соединения I73.



Промежуточное соединение I74.

N-[2-(4-Фторфенил)этил]ацетамид

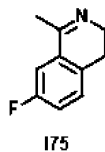


I74

К смеси 2-(4-фторфенил)этиламина [1583-88-6] (34,6 г, 249 ммоль) и Et₃N (52,0 мл, 373 ммоль) в DCM (200 мл) при 0°C по каплям добавляли ацетилхлорид (0,27 ммоль, 20,0 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM. Смесь промывали 10% водным раствором NaHCO₃, соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением промежуточного соединения I74 (48,2 г, колич.).

Промежуточное соединение I75.

7-Фтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин

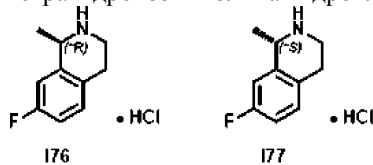


К раствору промежуточного соединения I74 (48,2 г, 266 ммоль) в DCM (2,7 л) при 10°C по каплям добавляли оксалилхлорид (2,0 М в DCM, 67,5 мл, 135 ммоль) и чистый оксалилхлорид (11,5 мл, 136 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и охлаждали до -10°C. Порциями добавляли хлорид железа(III) [7705-08-0] (52,0 г, 0,32 моль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 3н. водного раствора HCl и разбавляли с помощью DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Остаток (59,2 г) растворяли в MeOH (2,4 л) и осторожно по каплям добавляли серную кислоту (2,26 моль, 120 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли in vacuo. Остаток растворяли в DCM и добавляли 3н. водный раствор HCl. Слои разделяли и органическую фазу промывали 3н. водным раствором HCl (один раз). Повышали основность объединенных водных экстрактов с помощью аммиака (28% в H₂O) и экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением промежуточного соединения I75 (34,3 г, 63%, чистота 80%).

Промежуточные соединения I76 и I77.

(1*R)-7-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид и

(1*S)-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорид:

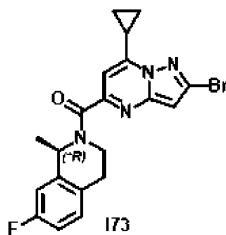


Реакцию выполняли в двух партиях по 84 ммоль соединения I75.

В раствор промежуточного соединения I75 (17,2 г, 84,0 ммоль, чистота 80%) в EtOH (500 мл) добавляли Pd/C (10 вес.%, 1,80 г, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H₂ (1 бар) в течение 6 ч. Две партии объединяли. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и добавляли HCl (3,0 М в CPME, 67,2 мл, 0,20 моль) к фильтрату при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин и выпаривали до сухого состояния. Остаток растирали в Et₂O и твердое вещество отфильтровывали с получением смеси энантиомеров (33 г) в виде белого твердого вещества. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 78% CO₂, 22% i-PrOH (1,0% i-PrNH₂)) с получением соединения I76 (11,5 г) и соединения I77 (15,5 г). Промежуточное соединение I76 поглощали с помощью HCl (3,0 М в CPME, 25 мл) и EtOH (10 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 5 мин и добавляли Et₂O (200 мл). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали с получением промежуточного соединения I76 (10,5 г, 31%). Промежуточное соединение I77 поглощали с помощью DCM и 1 М водного раствора NaOH. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (один раз). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo. Остаток (11,1 г) растворяли в EtOH (100 мл) и добавляли HCl (3,0 М в CPME, 25 мл) при 0°C. Смесь выпаривали до сухого состояния. Твердое вещество растирали с Et₂O, отфильтровывали и высушивали с получением промежуточного соединения I77 (11,6 г, 34%).

Промежуточное соединение I73.

(1*R)-2-{2-Бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил}-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин

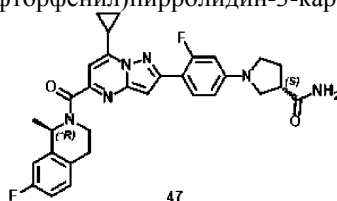


К смеси 2-бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата калия [2035418-56-3], промежуточного соединения I76 (2,46 г, 12,3 ммоль) и DIPEA (4,90 мл, 28,4 ммоль) в DMF (54 мл) до-

бавляли НАТУ (5,34 г, 14,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , солевой раствор и EtOAc . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (4 раза), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc , от 100:0 до 60:40). Получали первую фракцию очищенного промежуточного соединения I73 (1,20 г, 30%), при этом вторую фракцию, содержащую примеси, снова очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 40 мкм, 120 г, подвижная фаза: 100% DCM). Выделяли вторую порцию промежуточного соединения I73 (1,3 г, 32%). Промежуточное соединение I73 (2,50 г, 62%) получали в виде белой пены.

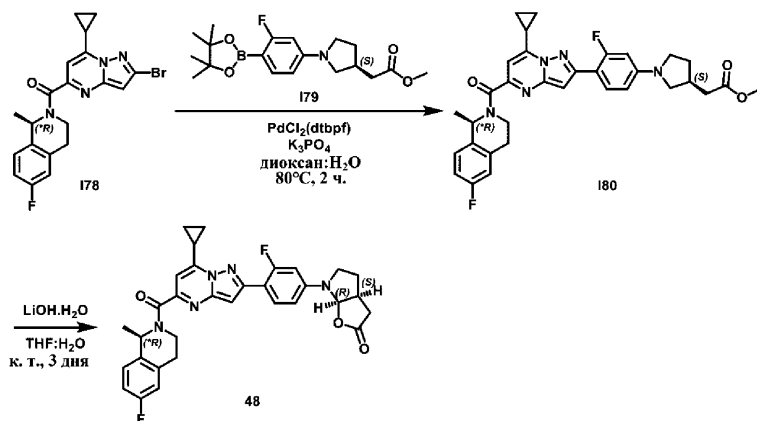
Синтез соединения 47.

(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1*R)-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил-пиразолол[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид

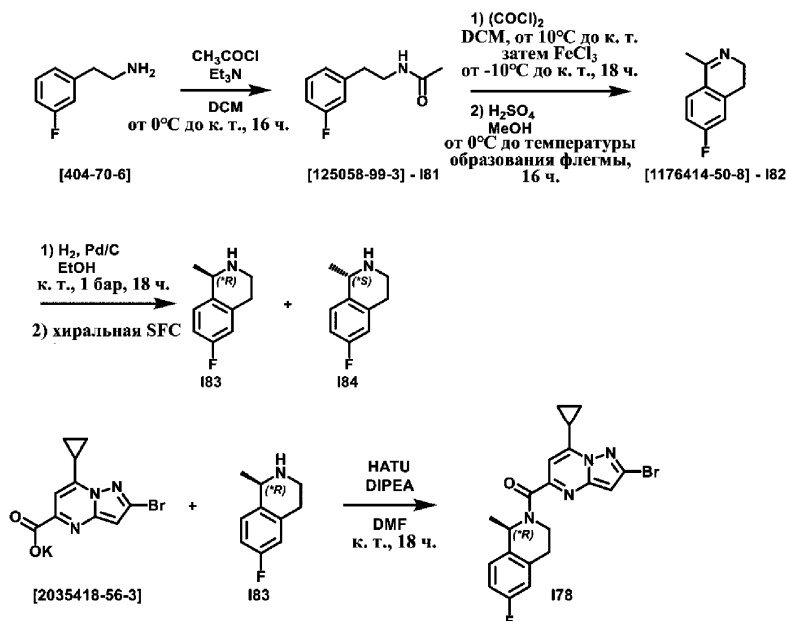


В закрытую пробирку загружали (1*R)-2-{2-бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил}-7-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 173 (200 мг, 0,47 ммоль), промежуточное соединение 169 (283 мг, 0,56 ммоль), трехосновный фосфат калия (297 мг, 1,40 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и H₂O (1,5 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (22,8 мг, 34,9 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции объединяли, при этом фракции, содержащие примеси, подвергали второй очистке с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 98:2). Остаток выпаривали совместно с MeOH и растирали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали, прополаскивали с помощью MeOH и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 24 ч с получением соединения 47 (185 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 48.

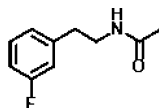


Синтез промежуточного соединения I78.



Промежуточное соединение 181.

N-[2-(3-Фторфенил)этил]ацетамид

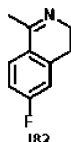


181

К смеси 3-фторфениламина [404-70-6] (25,0 г, 180 ммоль) и Et_3N (38,5 мл, 270 ммоль) в DCM (500 мл) по каплям добавляли ацетилхлорид (16,0 мл, 225 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления водного раствора NaHCO_3 . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 181 (35,3 г, колич.) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 182.

6-Фтор-1-метил-3,4-дигидроизохинолин

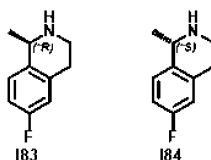


182

В реакторе объемом 5 л с рубашкой, оснащенном терморегулятором и механической мешалкой, к раствору промежуточного соединения 181 (35,3 г, 180 ммоль) в DCM (1,7 л) при 10°C по каплям добавляли оксалилхлорид (2,0 М в DCM, 108 мл, 216 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин и охлаждали до -10°C. Порциями добавляли хлорид железа [7705-08-0] (35,0 г, 216 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления 3н. водного раствора HCl и разбавляли с помощью DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток (43,6 г) растворяли в MeOH (1,6 л) в реакторе объемом 5 л с рубашкой, оснащенном терморегулятором и механической мешалкой. Осторожно по каплям добавляли серную кислоту (1,54 моль, 82,0 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM и добавляли 3н. водный раствор HCl . Слои разделяли и органическую фазу промывали 3н. водным раствором HCl (дважды). Повышали основность объединенных водных экстрактов с помощью аммиака (28% в H_2O) и экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением промежуточного соединения 182 (28,9 г, чистота 90%).

Промежуточные соединения 183 и 184.

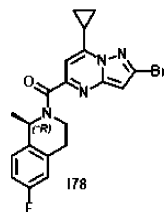
(1R)-6-Фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (183) и (1S)-6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (184):



Загружали EtOH (400 мл) и Pd/C (10%, 3,39 г, 3,19 ммоль) в колбу Парра. Добавляли раствор промежуточного соединения I82 (28,9 г, 159 ммоль, чистота 90%) в EtOH (500 мл). В реакционной смеси повышали давление с помощью H₂ на уровне 1 бар и ее перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и прополаскивали с помощью MeOH. Фильтрат обрабатывали с помощью HCl (3,0 М в CPME, 63,8 мл, 191 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 5 мин и выпаривали до сухого состояния. Остаток растирали в Et₂O и твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 330 г Grace®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 98:2:0,2 до 96:4:0,4) с получением смеси энантимеров (20,3 г). Энантиомеры разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×30 мм, подвижная фаза: 80% CO₂, 20% i-PrOH (0,3% i-PrNH₂)) с получением соединения 183 (9,73 г) и соединения 184 (9,68 г). Энантиомеры обрабатывали по отдельности. Промежуточные соединения 183 и 184 растворяли в EtOAc и добавляли водный раствор NaHCO₃. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли in vacuo с получением промежуточных соединений 183 (8,74 г, 32%) и 184 (8,34 г, 30%) в виде бесцветных масел.

Промежуточное соединение I78.

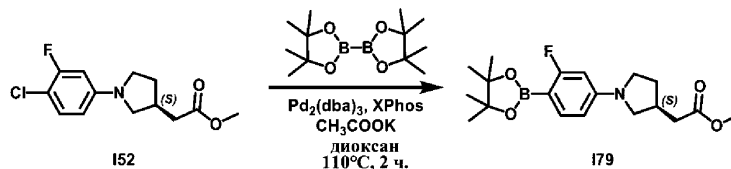
(1*R)-2-{2-Бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил}-6-фтор-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



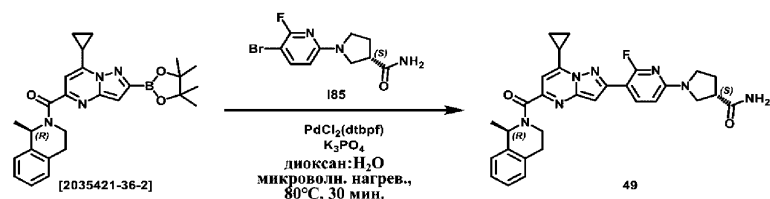
К смеси 2-бром-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилата калия [2035418-56-3] (3,23 г, 10,1 ммоль), промежуточного соединения 183 (2,00 г, 12,1 ммоль) и DIPEA (4,35 мл, 25,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли HATU (6,91 г, 18,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, солевой раствор, H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе солевого раствора и воды (9:1) (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали, прополаскивали с помощью EtOAc и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 70:30) с получением промежуточного соединения I78 (4,5 г, колич.) в виде белой смолы.

Синтез промежуточного соединения I79.

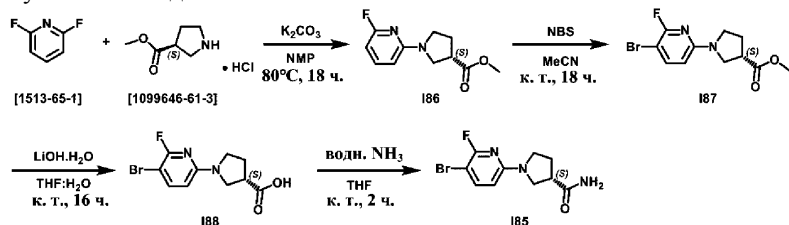
Метил-2-[(3S)-1-[3-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-ил]ацетат



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение 152 (1,40 г, 5,15 ммоль), бис-(пинаколато)дифтор (1,57 г, 6,18 ммоль), калиевую соль уксусной кислоты (1,01 г, 10,3 ммоль) и 1,4-диоксан (35 мл) и ее продували азотом. Добавляли XPhos (737 мг, 1,55 ммоль) и трис-(дифенилденацетон)дипалладий (472 мг, 0,52 ммоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч и затем при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 95:5 до 80:20) с получением промежуточного соединения I79 (1,1 г, 59%) в виде серого твердого вещества.

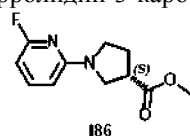


Синтез промежуточного соединения 185.



Промежуточное соединение 186.

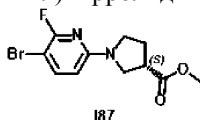
Метил-(3S)-1-(6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



Смесь 2,6-дифторпиридина [1513-65-1] (1,00 г, 8,69 ммоль), (S)-3-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (1,58 г, 9,56 ммоль) и карбоната калия (3,60 г, 26,1 ммоль) в NMP (65 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H_2O . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (5 раз). Органические экстракты объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением промежуточного соединения 186 (1,6 г, 82%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 187.

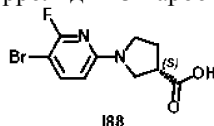
Метил-(3S)-1-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение 186 (1,60 г, 7,14 ммоль) и NBS [128-08-5] (1,65 г, 9,28 ммоль) в MeCN (36 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением промежуточного соединения 187 (1,58 г, 61%, чистота 84%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение 188.

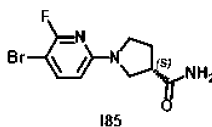
(3S)-1-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 187 (120 мг, 0,33 ммоль, чистота 84%) в THF (2,9 мл) и H_2O (0,9 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (41,9 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор H_2SO_4 до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH, от 60:39:1 до 20:80:2) с получением промежуточного соединения 188 (96 мг, колич.).

Промежуточное соединение 185.

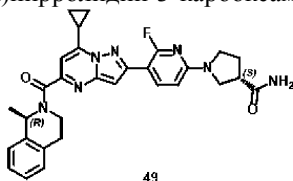
(3S)-1-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид



Смесь промежуточного соединения 188 (96,3 мг, 0,33 ммоль), HATU (165 мг, 0,43 ммоль) и DIPEA (172 мкл, 1,0 ммоль) в DCM (1,9 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 0,11 мл, 1,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), высушивали над MgSO₄ и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH/водн. NH₃, от 99:1:0,1 до 90:10:1). Остаток суспендировали в DCM и отфильтровывали с получением промежуточного соединения 185 (62 мг, 65%) в виде желтого твердого вещества.

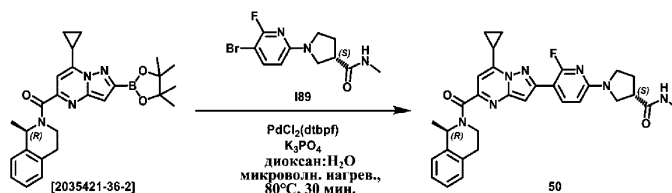
Синтез соединения 49.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпирдин-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид



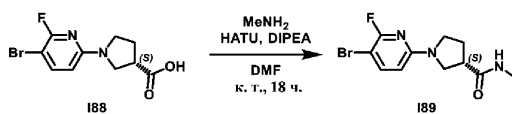
В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение 185 (62,0 мг, 0,22 ммоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (190 мг, 0,22 ммоль, чистота 52%), трехосновный фосфат калия (137 мг, 0,65 ммоль), 1,4-диоксан (2,2 мл) и H₂O (0,5 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (14,0 мг, 21,5 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 24 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 24 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20). Смесь (79 мг) очищали с помощью препаративной LC (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). Остаток поглощали с помощью MeCN и DIPE, концентрировали при пониженном давлении и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 49 (70 мг, 60%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 50.



Синтез промежуточного соединения 189.

(3S)-1-(5-Бром-6-фторпирдин-2-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид

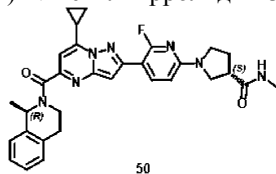


Смесь промежуточного соединения 188 (220 мг, 761 мкмоль), HATU (434 мг, 1,14 ммоль) и DIPEA (393 мкл, 2,28 ммоль) в DMF (21 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли метиламин (2,0 М в THF, 1,9 мл, 3,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы,

15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20) с получением промежуточного соединения I89 (220 мг, 96%) в виде желтого масла.

Синтез соединения 50.

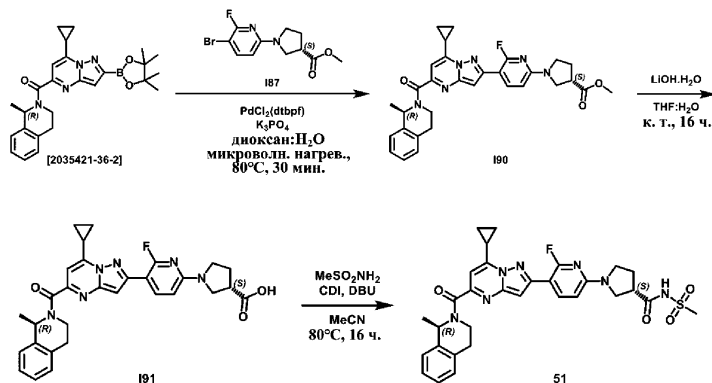
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид



50

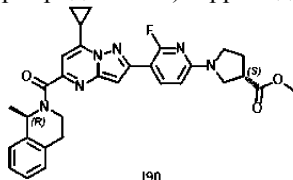
В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I89 (220 мг, 0,73 ммоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (538 мг, 0,73 ммоль, чистота 62%), трехосновный фосфат калия (0,46 г, 2,18 ммоль), 1,4-диоксан (5,0 мл) и H₂O (1,3 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (47,5 мг, 72,8 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 30 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 99:1 до 80:20). Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, введение жидкой фазы (MeCN/H₂O), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 65:35 до 25:75). Остаток поглощали с помощью MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 50 (190 мг, 47%).

Соединение 51.



Промежуточное соединение I90.

Метил-(3S)-1-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

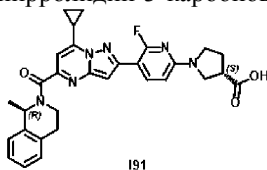


I90

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I87 (180 мг, 0,50 ммоль, чистота 84%), (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] (289 мг, 0,50 ммоль, чистота 69%), трехосновный фосфат калия (323 мг, 1,52 ммоль), 1,4-диоксан (5,5 мл) и H₂O (1,4 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (33,2 мг, 50,9 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 60:40) с получением промежуточного соединения I90 (200 мг, 72%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I91.

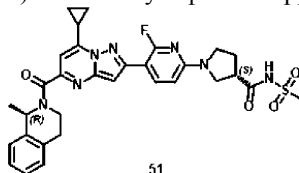
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпирдин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Добавляли моногидрат гидроксида лития (45,4 мг, 1,08 ммоль) в раствор промежуточного соединения I90 (200 мг, 361 ммоль) в THF (3,1 мл) и H₂O (980 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH, от 30:46,5:1,5 до 0:97,5:2,5, с получением промежуточного соединения I91 (160 мг, 82%).

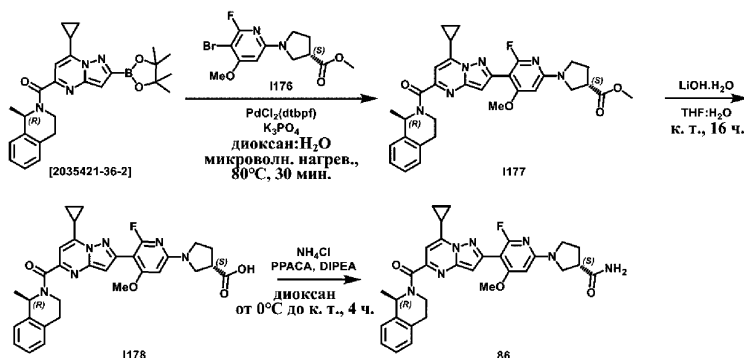
Соединение 51.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпирдин-2-ил)-N-метансульфонилпирролидин-3-карбоксамид

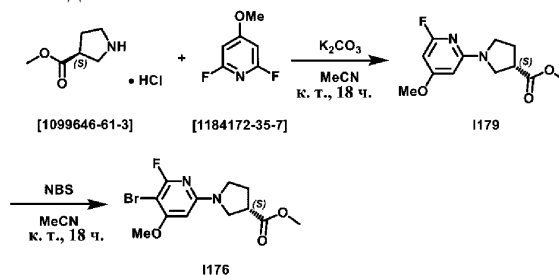


Смесь промежуточного соединения I91 (160 мг, 260 ммоль) и CDI (57,2 мг, 0,35 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли DBU (65,8 мкл, 0,44 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (41,9 мг, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли солевой раствор, 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе воды и солевого раствора (1:1), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 92:8) с получением соединения 51 (60 мг, 33%) в виде желтой пены.

Соединение 86.

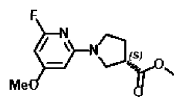


Синтез промежуточного соединения I176.



Промежуточное соединение I179.

Метил-(3S)-1-(6-фтор-4-метокси-2-пиридин-ил)пирролидин-3-карбоксилат

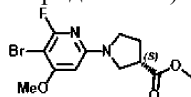


1179

Смесь 2,6-дифтор-4-метоксипиридина [1184172-35-7] (100 мг, 689 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (114 мг, 689 мкмоль) и карбоната калия (286 мг, 2,07 ммоль) в MeCN (6,9 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения 1179 (68 мг, 38%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение 1176.

Метил-(3S)-1-(5-бром-6-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



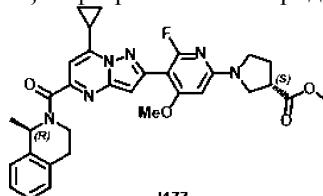
1176

Смесь промежуточного соединения 1179 (425 мг, 1,67 ммоль) и NBS (298 мг, 1,67 ммоль) в MeCN (8,4 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 99:1 до 40:60) с получением промежуточного соединения 1176 (556 мг, 87%).

Синтез соединения 86.

Промежуточное соединение 1177.

Метил-(3S)-1-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

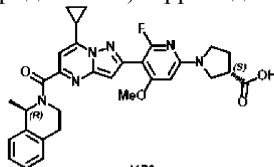


1177

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение 1176 (120 мг, 0,36 ммоль), (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] (236 мг, 0,36 ммоль, чистота 70%), трехосновный фосфат калия (229 мг, 1,08 ммоль), 1,4-диоксан (3,1 мл) и H₂O (0,8 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (23,5 мг, 36,0 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 20:80) с получением промежуточного соединения 1177 (195 мг, 93%).

Промежуточное соединение 1178.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-метоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота

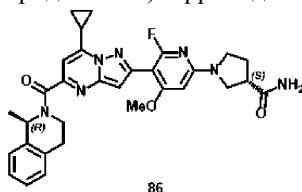


1178

К раствору промежуточного соединения 1177 (195 мг, 334 мкмоль) в THF (2,9 мл) и H₂O (0,9 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (41,9 мг, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 1178 (185 мг, 97%).

Соединение 86.

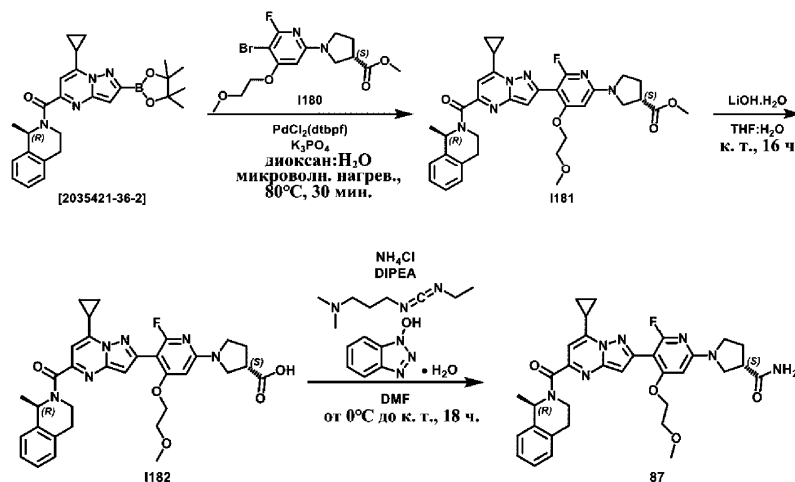
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-метоксипирдин-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид



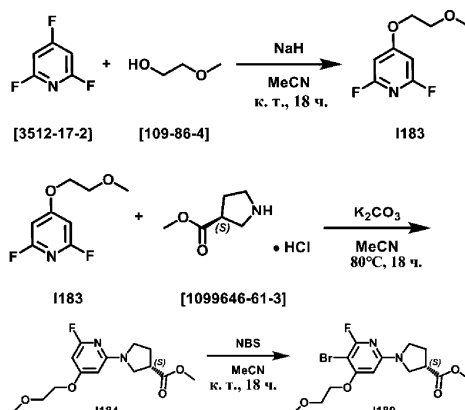
86

Смесь промежуточного соединения I178 (185 мг, 324 мкмоль), хлорида аммония (69,4 мг, 1,30 ммоль) и DIPEA (467 мкл, 2,71 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли PPACA (50 вес.% в EtOAc, 463 мкл, 778 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором KHSO₄ и солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 75:25 до 35:65). Остаток солибутилировали в Et₂O и выпаривали in vacuo. Продукт высушивали в вакууме при 50°C в течение 72 ч и при 65°C в течение 8 ч с получением соединения 86 (100 мг, 54%).

Соединение 87.

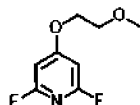


Синтез промежуточного соединения I180.



Промежуточное соединение I183.

2,6-Дифтор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин



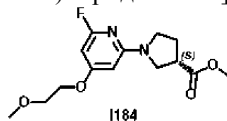
I183

К смеси 2,4,6-трифторпиридина [3512-17-2] (300 мг, 2,25 ммоль) и 2-метоксиэтанола [109-86-4] (179 мкл, 2,25 ммоль) в MeCN (9,4 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 90,2 мг, 2,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с

помощью EtOAc. Органическую фазу промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 40:60) с получением промежуточного соединения I183 (230 мг, 54%).

Промежуточное соединение I184.

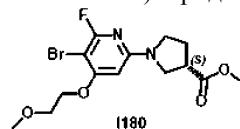
Метил-(3S)-1-[6-фтор-4-(2-метоксиэтоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения I183 (230 мг, 1,22 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (201 мг, 1,22 ммоль) и карбоната калия (504 мг, 3,65 ммоль) в MeCN (12 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I184 (150 мг, 41%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I180.

Метил-(3S)-1-[5-бром-6-фтор-4-(2-метоксиэтоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

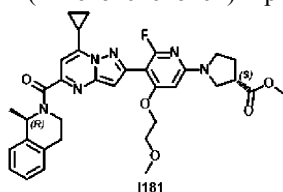


Смесь промежуточного соединения I184 (150 мг, 503 мкмоль) и NBS (89,5 мг, 503 ммоль) в MeCN (2,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 40:60) с получением промежуточного соединения I180 (218 мг, 93%) в виде желтого масла.

Синтез соединения 87.

Промежуточное соединение I181.

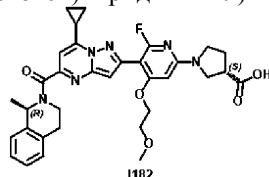
Метил-(3S)-1-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-(2-метоксиэтоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I180 (124 мг, 329 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] (215 мг, 329 мкмоль, чистота 70%), трехосновный фосфат калия (209 мг, 986 мкмоль), 1,4-диоксан (2,8 мл) и H₂O (0,7 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (21,4 мг, 32,9 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 20:80) с получением промежуточного соединения I181 (185 мг, 90%).

Промежуточное соединение I182.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-(2-метоксиэтоксипиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота

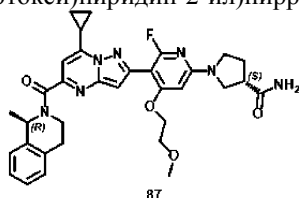


К раствору промежуточного соединения I181 (185 мг, 294 мкмоль) в THF (2,6 мл) и H₂O (0,8 мл)

добавляли моногидрат гидроксида лития (37,0 мг, 883 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO_4 до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O , высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения I182 (170 мг, 94%).

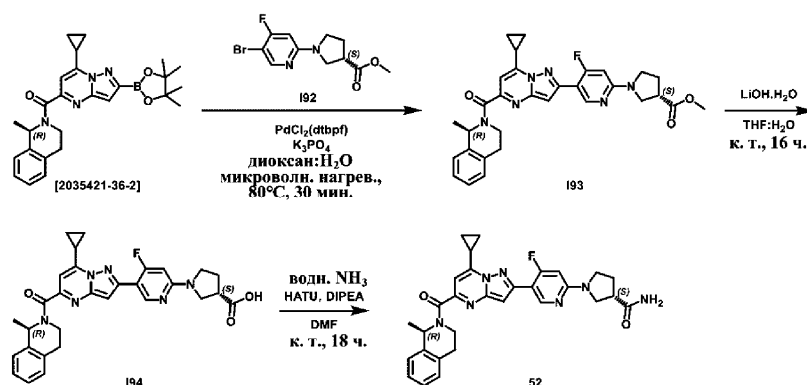
Соединение 87.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид

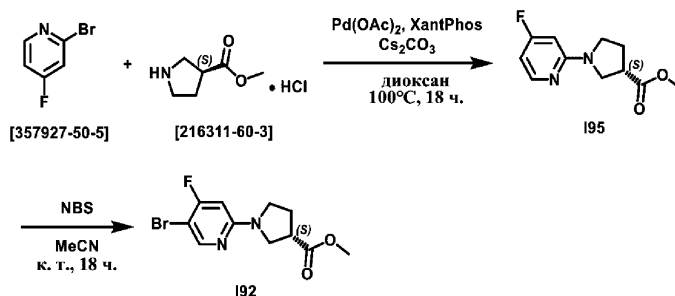


Смесь промежуточного соединения I182 (170 мг, 277 мкмоль), хлорида аммония (17,8 мг, 332 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (51,5 мг, 332 мкмоль) и 1-гидроксибензотриазола гидрата (63,5 мг, 415 мкмоль) в DMF (14 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли DIPEA (238 мкл, 1,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали in vacuo. Остаток растворяли в солевом растворе и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH_4HCO_3)/MeCN, от 70:30 до 30:70). Остаток суспендировали в MeCN (~2 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником до завершения сольubilизации. Источник нагревания отключали и колбу оставляли на масляной бане при осторожном перемешивании, во время которого происходила кристаллизация (4 ч.). Твердое вещество отфильтровывали, промывали с помощью MeCN и высушивали в вакууме при 50°C в течение 18 ч с получением соединения 87 (115 мг, 68%) в виде белого твердого вещества.

Соединение 52.

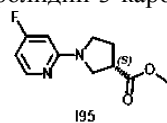


Синтез промежуточного соединения I92.



Промежуточное соединение I95.

Метил-(3S)-1-(4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

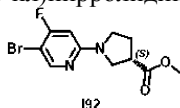


В закрытую пробирку загружали 2-бром-4-фторпиридин [357927-50-5] (200 мг, 1,14 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [216311-60-3] (188 мг, 1,14 ммоль) и карбонат цезия (1,11 г, 3,41 ммоль) и ее продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (9,2 мл) и смесь дегазировали азотом.

Добавляли ацетат палладия (25,5 мг, 0,11 ммоль) и XantPhos (65,8 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc и фильтровали через Celite®. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 40:60) с получением промежуточного соединения I95 (32 мг, 13%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I92.

Метил-(3S)-1-(5-бром-4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

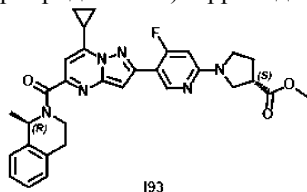


Смесь промежуточного соединения I95 (60,0 мг, 268 мкмоль) и NBS (47,6 мг, 268 мкмоль) в MeCN (2,7 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 50:50) с получением промежуточного соединения I92 (68 мг, 84%) в виде бесцветного масла.

Синтез соединения 52.

Промежуточное соединение I93.

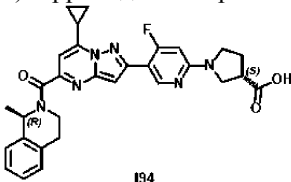
Метил-(3S)-1-(5-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I92 (234 мг, 0,77 ммоль), (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] (472 мг, 0,77 ммоль, чистота 75%), трехосновный фосфат калия (492 мг, 2,32 ммоль), 1,4-диоксан (7,8 мл) и H₂O (2,0 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия ацетат (50,3 мг, 77,2 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 40:60 до 0:100) с получением промежуточного соединения I93 (400 мг, 93%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I94.

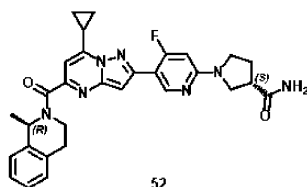
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I93 (400 мг, 0,72 ммоль) в THF (6,3 мл) и H₂O (2,0 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (90,8 мг, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH, от 80:19,5:0,5 до 0:97,5:2,5) с получением промежуточного соединения I94 (380 мг, 97%).

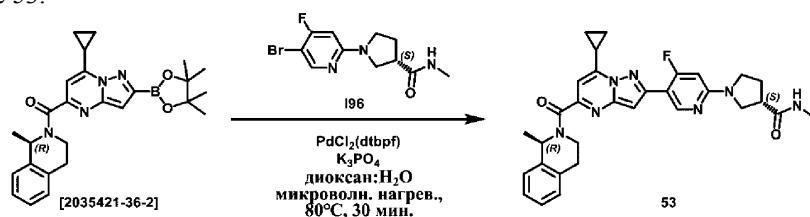
Соединение 52.

(3S)-1-(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)пирролидин-3-карбоксамид

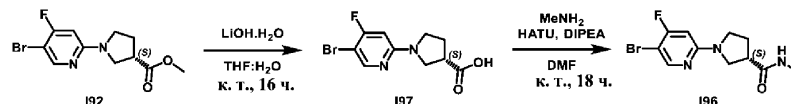


Смесь промежуточного соединения I94 (180 мг, 333 мкмоль), HATU (190 мг, 499 мкмоль) и DIPEA (172 мкл, 1,0 ммоль) в DMF (9 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 113 мкл, 1,67 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 24 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 70:30). Остаток (120 мг) растворяли в DCM и промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (3 раза), соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением соединения 52 (90 мг, 50%).

Соединение 53.

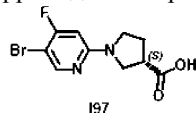


Синтез промежуточного соединения I96.



Промежуточное соединение I97.

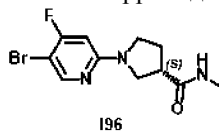
(3S)-1-(5-Бром-4-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Добавляли моногидрат гидроксида лития (66,4 мг, 1,58 ммоль) в раствор промежуточного соединения I92 (160 мг, 0,53 ммоль) в THF (12 мл) и H₂O (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I97 (150 мг, 98%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I96.

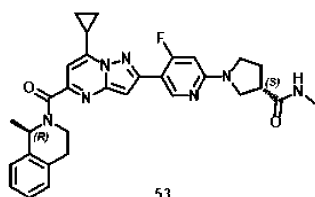
(3S)-1-(5-Бром-4-фторпиридин-2-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид



Смесь промежуточного соединения I97 (150 мг, 519 мкмоль), HATU (296 мг, 0,78 ммоль) и DIPEA (268 мкл, 1,56 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли метиламин (2,0 М в THF, 1,30 мл, 2,59 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли. Органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolvTM, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20) с получением промежуточного соединения I96 (140 мг, 89%) в виде желтого масла.

Синтез соединения 53.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пироло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)-N-метилпирролидин-3-карбоксамид

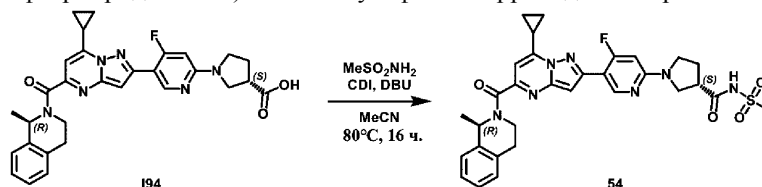


53

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I96 (140 мг, 0,46 ммоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (212 мг, 0,46 ммоль, чистота 63%), трехосновный фосфат калия (0,29 г, 1,39 ммоль), 1,4-диоксан (3,2 мл) и H₂O (0,8 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (30,2 мг, 46,3 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 99:1 до 80:20). Вторую очистку проводили с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, введение жидкой фазы (MeCN, H₂O), градиент подвижной фазы (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 65:35 до 25:75). Остаток кристаллизовали из EtOH, отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 16 ч с получением соединения 53 (90 мг, 35%).

Соединение 54.

(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-4-фторпиридин-2-ил)-N-метансульфонилпирролидин-3-карбоксамид

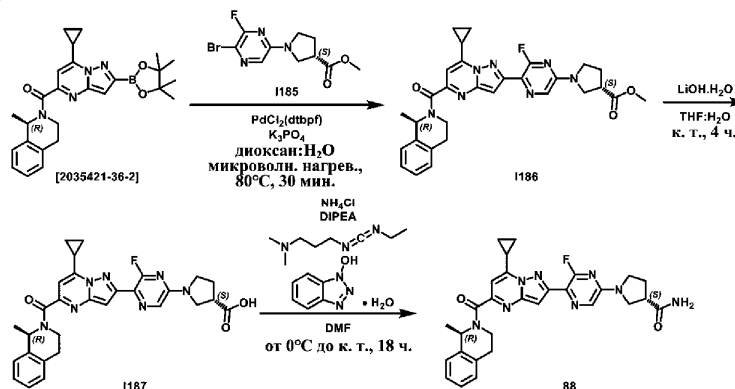


I94

54

Смесь промежуточного соединения I94 (185 мг, 342 мкмоль) и CDI (83,2 мг, 0,51 ммоль) в MeCN (3,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли DBU (102 мкл, 0,68 ммоль) и метансульфонамид [3144-09-0] (65,1 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Добавляли 1н. водный раствор HCl и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором на основе воды и солевого раствора (1:1), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 92:8). Проводили вторую очистку: препаративная LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 85:15 до 45:55). Продукт лиофилизировали с получением соединения 54 (140 мг, 66%) в виде белого твердого вещества.

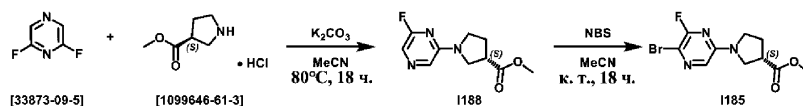
Соединение 88.



I187

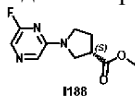
88

Синтез промежуточного соединения I185.



Промежуточное соединение I188.

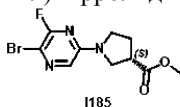
Метил-(3S)-1-(6-фторпиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат



Смесь 2,6-дифторпиразина [33873-09-5] (726 мг, 6,26 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (1,14 г, 6,88 ммоль) и карбоната калия (2,59 г, 18,8 ммоль) в MeCN (48 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I188 (1,1 г, 77%).

Промежуточное соединение I185.

Метил-(3S)-1-(5-бром-6-фторпиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

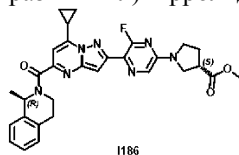


Смесь промежуточного соединения I188 (1,00 г, 4,59 ммоль) и NBS (817 мг, 4,59 ммоль) в MeCN (51 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H_2O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали водным раствором $NaHCO_3$ (дважды), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I185 (1,42 г).

Синтез соединения 88.

Промежуточное соединение I186.

Метил-(3S)-1-(5-{7-циклопропил-2-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоксилат

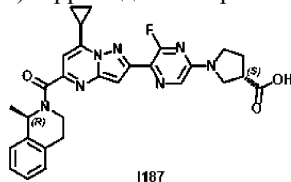


В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I185 (207 мг, 682 мкмоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (527 мг, 1,02 ммоль, чистота 89%), трехосновный фосфат калия (434 мг, 2,05 ммоль), 1,4-диоксан (13 мл) и H_2O (2 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (44,4 мг, 68,2 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H_2O (дважды), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100:0 до 70:30).

Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/MeOH (9:1)), от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I186 (100 мг, 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I187.

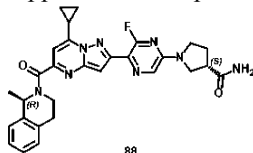
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I186 (100 мг, 0,18 ммоль) в THF (5,2 мл) и H₂O (1,3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (41,6 мг, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I187 (90 мг, 81%, чистота 88%) в виде желтого масла.

Соединение 88.

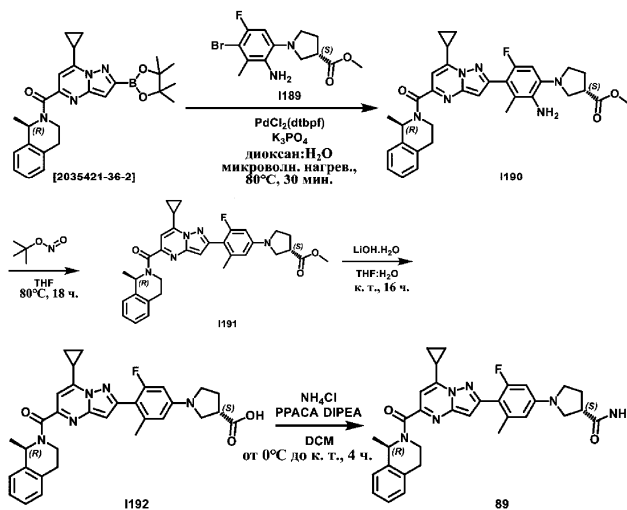
(3S)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиразин-2-ил)пирролидин-3-карбоксамид



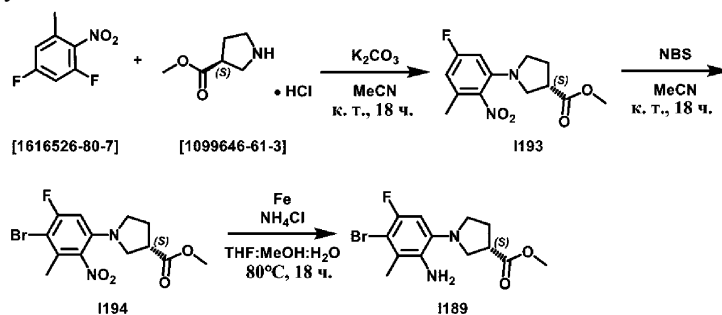
88

Смесь промежуточного соединения I187 (80,0 мг, 0,13 ммоль, чистота 88%), хлорида аммония (8,34 мг, 156 мкмоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (27,6 мкл, 156 мкмоль) и 1-гидроксibenзотриазола гидрата (29,9 мг, 195 мкмоль) в DMF (6,4 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли DIPEA (112 мкл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в солевом растворе и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали с MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали. Остаток (45 мг) очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 65:35 до 25:75). Остаток (24 мг) солибилизировали в MeCN (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с получением соединения 88 (19 мг, 27%) в виде желтого рассыпчатого вещества.

Соединение 89.

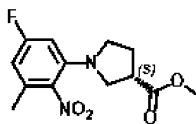


Синтез промежуточного соединения I189.



Промежуточное соединение I193.

Метил-(3S)-1-(5-фтор-3-метил-2-нитрофенил)пирролидин-3-карбоксилат

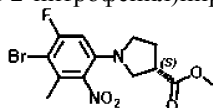


I193

Смесь 1,5-дифтор-3-метил-2-нитробензола [1616526-80-7] (125 мг, 722 мкмоль), (S)-метил-пирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (132 мг, 795 мкмоль) и карбоната калия (299 мг, 2,17 ммоль) в MeCN (7,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 99:1 до 60:40) с получением промежуточного соединения I193 (118 мг, 58%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I194.

Метил-(3S)-1-(4-бром-5-фтор-3-метил-2-нитрофенил)пирролидин-3-карбоксилат

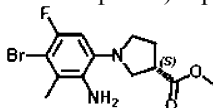


I194

Смесь промежуточного соединения I193 (725 мг, 2,57 ммоль) и NBS (457 мг, 2,57 ммоль) в MeCN (12,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I194 (1,10 г, 95%, чистота 80%).

Промежуточное соединение I189.

Метил-(3S)-1-(2-амино-4-бром-5-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксилат



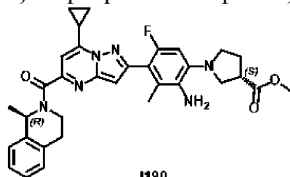
I189

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения I194 (1,10 г, 2,44 ммоль, чистота 80%), железа (680 мг, 12,2 ммоль) и хлорида аммония (1,31 г, 24,4 ммоль) в THF (7,7 мл), MeOH (7,7 мл) и H₂O (3,9 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 99:1 до 60:40) с получением промежуточного соединения I189 (666 мг, 83%) в виде бесцветного масла.

Синтез соединения 89.

Промежуточное соединение I190.

Метил-(3S)-1-(2-амино-4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-5-фтор-3-метилфенил)пирролидин-3-карбоксилат



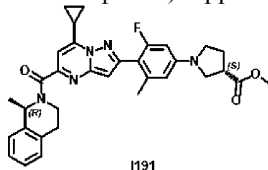
I190

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I189 (615 мг, 1,86 ммоль), (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] (1,22 г, 1,86 ммоль, чистота 70%), трехосновный фосфат калия (1,18 г, 5,57 ммоль), 1,4-диоксан (15,8 мл) и H₂O (4,0 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (121 мг, 186 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь объединяли с другими образцами (105 мг, 317 мкмоль и 50 мг, 151 мкмоль) и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 20:80) с получением промежуточного соединения I190 (1,4 г, 78%, чистота 75%).

Промежуточное соединение I191.

Метил-(3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-

пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фтор-5-метилфенил)пирролидин-3-карбоксилат

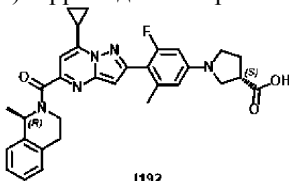


1191

В закрытой пробирке смесь промежуточного соединения 1190 (700 мг, 901 мкмоль, чистота 75%) и трет-бутилнитрита (118 мкл, 991 мкмоль) в THF (14,7 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 0:100) с получением промежуточного соединения 1191 (186 мг, 36%).

Промежуточное соединение 1192.

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

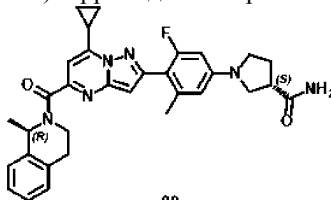


1192

К раствору промежуточного соединения 1191 (280 мг, 493 мкмоль) в THF (4,3 мл) и H₂O (1,3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (62,1 мг, 1,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 1192 (250 мг, 92%) в виде желтой пены.

Соединение 89.

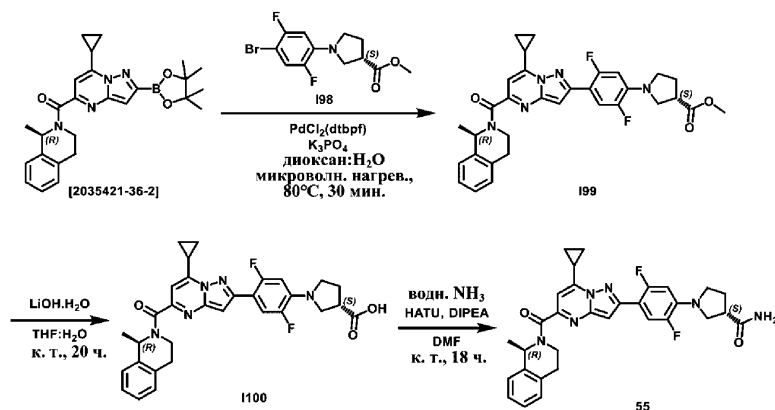
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фтор-5-метилфенил)пирролидин-3-карбоксамид



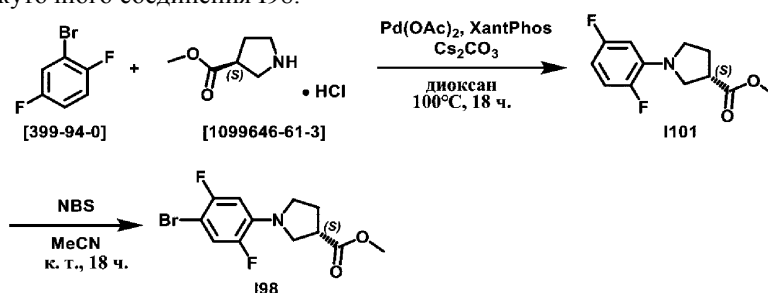
89

Смесь промежуточного соединения 1192 (220 мг, 397 мкмоль), хлорида аммония (85,0 мг, 1,59 ммоль) и DIPEA (572 мкл, 3,32 ммоль) в DCM (2,2 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли PPACA (50 вес.% в EtOAc, 572 мкл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли хлорид аммония (85,0 мг, 1,59 ммоль), DIPEA (572 мкл, 3,32 ммоль) и PPACA (50 вес.% в EtOAc, 572 мкл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 10% водным раствором KHSO₄ и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 99:1 до 85:15). Вторую очистку проводили с помощью препаративной LC (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). Остаток солибилизировали в EtOAc, концентрировали до сухого состояния и высушивали в вакууме при 50°C в течение 72 ч и при 65°C в течение 8 ч с получением соединения 89 (100 мг, 46%).

Соединение 55.

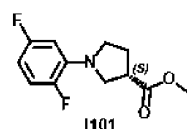


Синтез промежуточного соединения I98.



Промежуточное соединение I101.

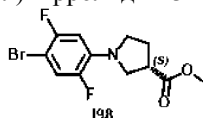
Метил-(3S)-1-(2,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксилат



Продували смесь (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (1,00 г, 6,04 ммоль), 1-бром-2,5-дифторбензола [399-94-0] (1,02 мл, 9,06 ммоль) и карбоната цезия (5,90 г, 18,1 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) азотом в течение 15 мин. Добавляли XantPhos (349 мг, 0,60 ммоль) и ацетат палладия (136 мг, 0,60 ммоль) и полученную смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®. К фильтрату добавляли EtOAc и солевой раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 80:20) с получением промежуточного соединения I101 (780 мг, 54%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I98.

Метил-(3S)-1-(4-бром-2,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксилат

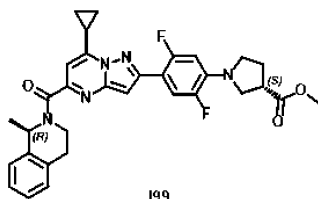


К раствору промежуточного соединения I101 (780 мг, 3,23 ммоль) в MeCN (28 мл) медленно добавляли NBS (633 мг, 3,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H_2O . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 80 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 90:10) с получением промежуточного соединения I98 (817 мг, 79%) в виде белого порошка.

Синтез соединения 55.

Промежуточное соединение I99.

Метил-(3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пирразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-2,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксилат

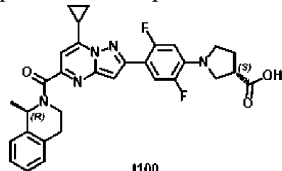


199

В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение 198 (200 мг, 625 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] (551 мг, 625 мкмоль, чистота 52%), трехосновный фосфат калия (451 мг, 2,12 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и H₂O (3 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (44,8 мг, 68,8 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 60:40). Остаток (397 мг) очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 60:40 до 0:100) с получением промежуточного соединения 199 (320 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 1100.

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

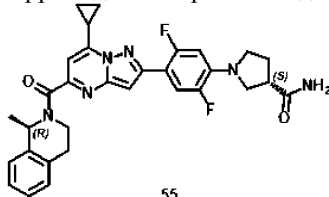


1100

К раствору промежуточного соединения 199 (320 мг, 0,56 ммоль) в THF (9 мл) и H₂O (1,8 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (117 мг, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 75:25 до 35:65) с получением промежуточного соединения 1100 (280 мг, 90%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 55.

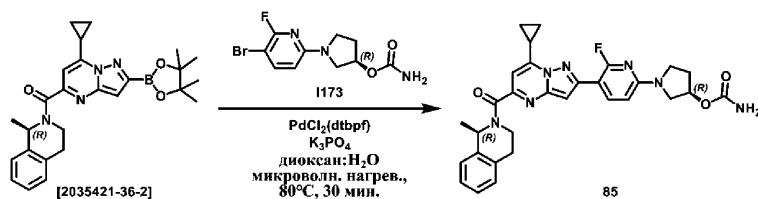
(3S)-1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-2,5-дифторфенил)пирролидин-3-карбоксамид



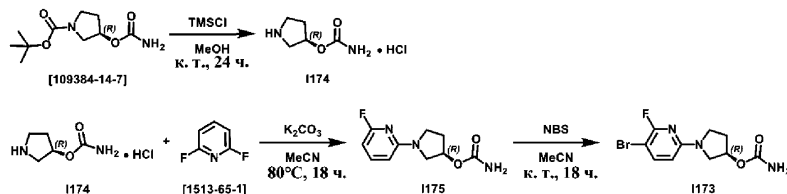
55

Смесь промежуточного соединения 1100 (142 мг, 255 мкмоль), NATU (145 мг, 382 мкмоль) и DIPEA (132 мкл, 0,76 ммоль) в DMF (7 мл) перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H₂O, 86,1 мкл, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 60:40 до 0:100). Проводили вторую очистку: препаративная LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 60:40 до 0:100). Остаток (80 мг) очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart C18 10 мкм, 30×150 мм, градиент подвижной фазы: (0,2% водн. NH₄HCO₃)/MeCN, от 50:50 до 0:100) с получением соединения 55 (60 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

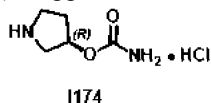
Соединение 85.



Синтез промежуточного соединения I173.



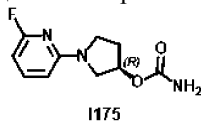
Промежуточное соединение I174 (3R)-Пирролидин-3-илкарбамата гидрохлорид



Раствор трет-бутил-(3R)-3-(карбамоилокси)пирролидин-1-карбоксилата [109384-14-7] (4,28 г, 18,6 ммоль) и хлортриметилсилана (9,5 мл, 74,8 ммоль) в MeOH (90 мл) перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Смесь выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I174 (3,02 г, 98%).

Промежуточное соединение I175.

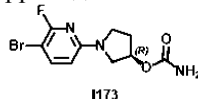
(3R)-1-(6-Фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат



Смесь 2,6-дифторпиридина [1513-65-1] (628 мг, 5,46 ммоль), промежуточного соединения I174 (1,00 г, 6,00 ммоль) и карбоната калия (2,26 г, 16,4 ммоль) в MeCN (42 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50) с получением промежуточного соединения I175 (187,9 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I173.

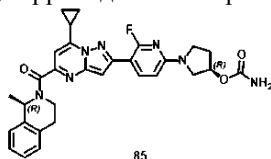
(3R)-1-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат



Смесь промежуточного соединения I175 (188 мг, 834 мкмоль) и NBS (149 мг, 834 мкмоль) в MeCN (9,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали с помощью NaHCO₃ (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 50:50) с получением промежуточного соединения I173 (180 мг, 71%) в виде белого твердого вещества.

Синтез соединения 85.

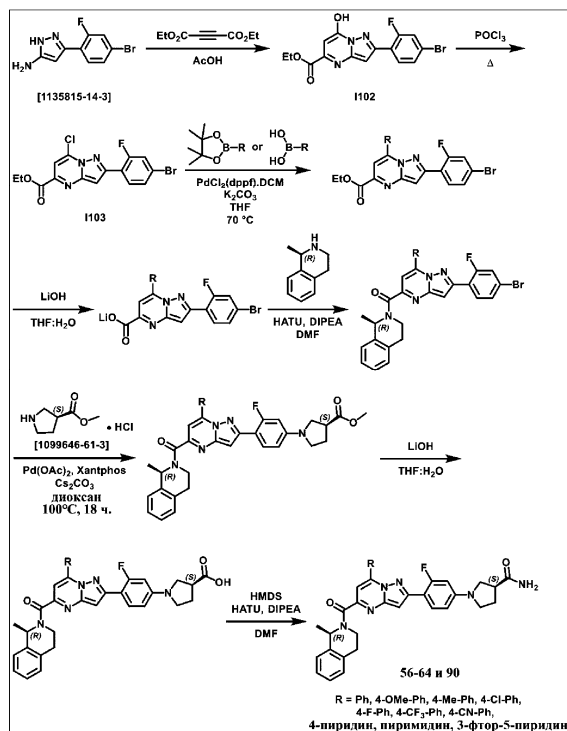
(3R)-1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)пирролидин-3-илкарбамат



В закрытую пробирку загружали промежуточное соединение I173 (120 мг, 395 мкмоль), (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (305 мг, 592 мкмоль, чистота 89%), трехосновный

фосфат калия (251 мг, 1,18 ммоль), 1,4-диоксан (7,3 мл) и H₂O (1,1 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (25,7 мг, 39,5 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и солевого раствора. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100:0 до 80:20). Остаток (100 мг) растирали с MeCN. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением соединения 85 (28 мг, 13%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

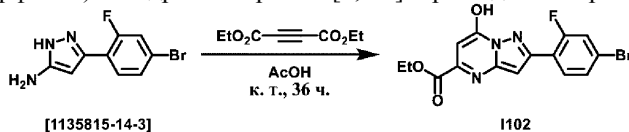
Общая схема



Синтез промежуточных соединений I102 и I103.

Промежуточное соединение I102.

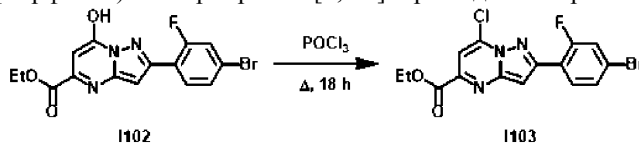
Этил-2-(4-бромфторфенил)-7-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Смесь 3-(4-бром-2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-амин (15,0 г, 58,6 ммоль) и диэтилацетилендикарбоксилата (9,40 мл, 58,6 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл) перемешивали при к.т. в течение 36 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и гептана (30:60) (150 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением промежуточного соединения I102 (18,6 г, 84%).

Промежуточное соединение I103.

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



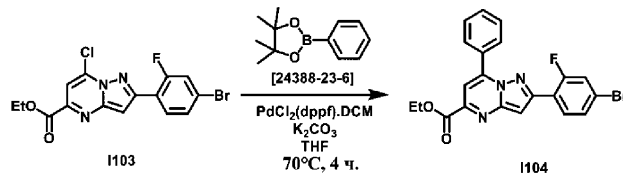
Смесь промежуточного соединения I102 (15,0 г, 39,5 ммоль) в оксихлориде фосфора(V) (147 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Растворитель выпаривали до сухого состояния. К остатку медленно добавляли H₂O и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением промежуточного соединения I103 (15,3 г, 97%).

Синтез соединений 56-64 и 90.

Соединение 56.

Промежуточное соединение I104.

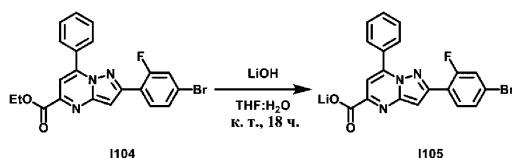
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Дегазировали смесь промежуточного соединения I103 (1,50 г, 3,76 ммоль) и 2-фенил-4,4,5,5-тетраметил-1,2,3-диоксаборолана [24388-23-6] (691 мг, 3,39 ммоль) в THF (30 мл) азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия с дихлорметаном (308 мг, 376 мкмоль) и карбонат калия (2,0 М в H₂O, 5,64 мл, 11,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, картридж 80 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением промежуточного соединения I104 (1,15 г, 69%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I105.

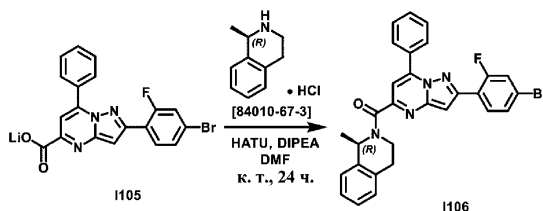
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Смесь промежуточного соединения I104 (1,15 г, 2,61 ммоль) и гидроксида лития (125 мг, 5,22 ммоль) в THF (13 мл) и H₂O (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли несколько капель H₂O. Осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением промежуточного соединения I105 (1,2 г). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I106.

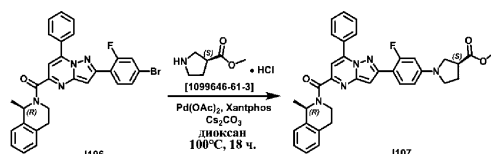
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



К смеси (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] (0,58 г, 3,16 ммоль) и промежуточного соединения I105 (1,10 г, 2,63 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли DIPEA (1,38 мл, 7,89 ммоль) и HATU (1,30 г, 3,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 75:25) с получением промежуточного соединения I106 (1,3 г, 66%, чистота 72%).

Промежуточное соединение I107.

Метил-(3S)-1-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксилат

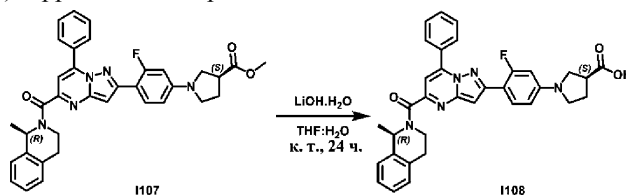


Продували смесь промежуточного соединения I106 (1,3 г, 1,73 ммоль, чистота 72%), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (419 мг, 2,08 ммоль), карбоната цезия

(1,69 г, 5,19 ммоль) и XantPhos (100 мг, 0,17 ммоль) азотом. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (38,8 мг, 0,17 ммоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением промежуточного соединения I107 (550 мг, 54%).

Промежуточное соединение I108.

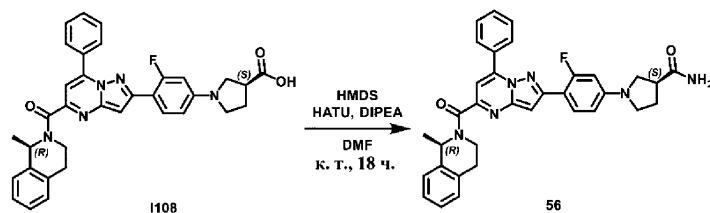
(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I107 (550 мг, 0,93 ммоль) в THF (7,6 мл) и H₂O (2,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (195 мг, 4,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Добавляли несколько капель H₂O с последующим добавлением 3н. водного раствора HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (дважды). Объединенные органические экстракты высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения I108 (470 мг, 88%). Продукт применяли как таковой на следующей стадии.

Соединение 56.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-фенилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоксамид

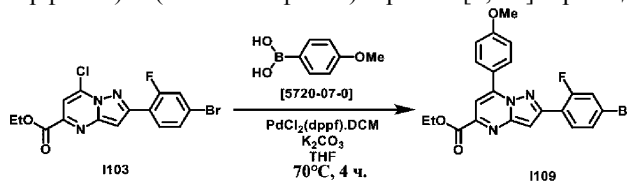


Смесь промежуточного соединения I108 (230 мг, 0,40 ммоль), HMDS (102 мкл, 0,48 ммоль), HATU (228 мг, 0,60 ммоль) и DIPEA (138 мкл, 0,80 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции собирали и концентрировали до сухого состояния. Остаток (155 мг) поглощали с помощью Et₂O, фильтровали и высушивали в вакууме с получением соединения 56 (101 мг, 44%).

Соединение 57.

Промежуточное соединение I109.

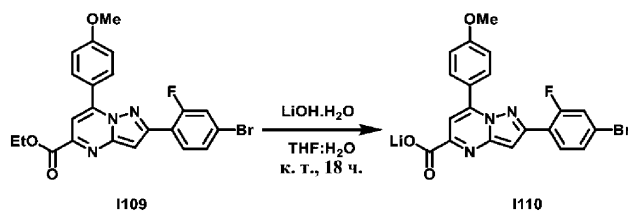
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I109 (880 мг, 54%, чистота 87%) синтезировали из промежуточного соединения I103 и 4-метоксифенилбороновой кислоты [5720-07-0] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104.

Промежуточное соединение I110.

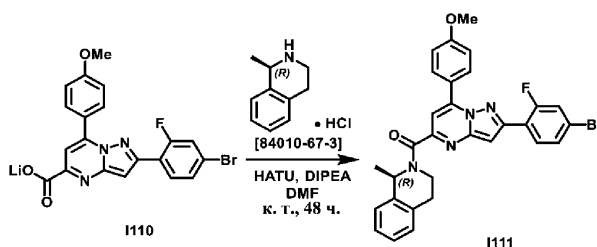
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I110 (150 мг, 90%) синтезировали из промежуточного соединения I109 и моногидрата гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I111.

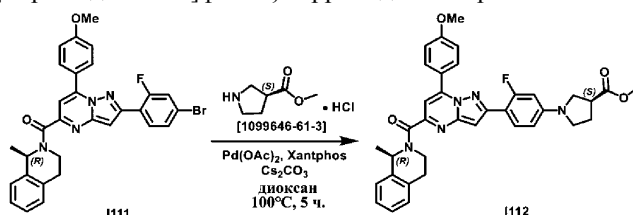
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(4-метоксифенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I111 (740 мг, 48%) синтезировали из промежуточного соединения I110 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолона гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106, где время реакции составляет 48 ч.

Промежуточное соединение I112.

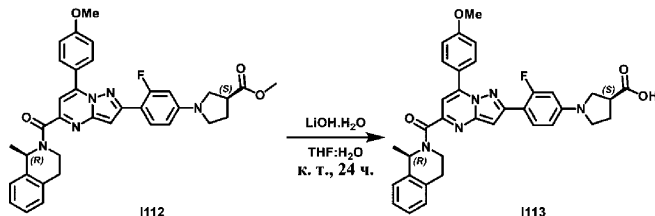
Метил-(3S)-1-{3-фтор-4-[7-(4-метоксифенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I112 (290 мг, 67%) синтезировали из промежуточного соединения I111 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107, где время реакции является более коротким и составляет 5 ч.

Промежуточное соединение I113.

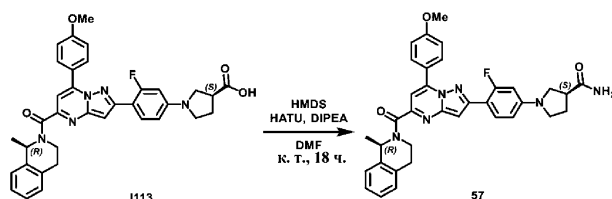
(3S)-1-{3-Фтор-4-[7-(4-метоксифенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I113 синтезировали из промежуточного соединения I112 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I108. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, картридж 24 г, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением промежуточного соединения I113 (245 мг, 93%).

Соединение 57.

(3S)-1-{3-Фтор-4-[7-(4-метоксифенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоксамид

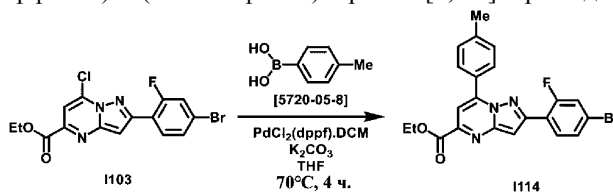


Соединение 57 (117 мг, 56%) синтезировали из промежуточного соединения I113 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56.

Соединение 58.

Промежуточное соединение I114.

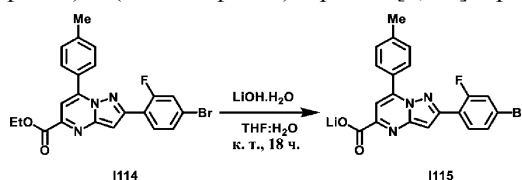
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-метилфенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I114 (1,35 г, 70%, чистота 88%) синтезировали из промежуточного соединения I103 и 4-толилбороновой кислоты [5720-05-8] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104.

Промежуточное соединение I115.

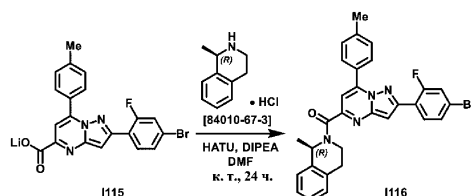
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-метилфенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I115 (1,5 г) синтезировали из промежуточного соединения I114 и моногидрата гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I116.

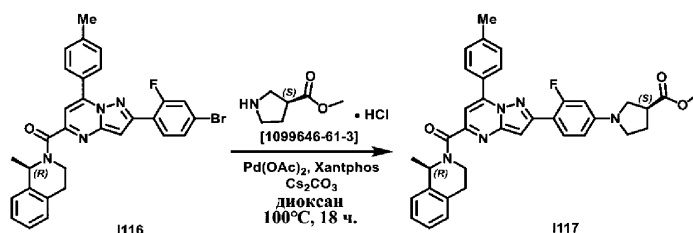
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(4-метилфенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I116 (1,25 г, 65%) синтезировали из промежуточного соединения I115 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I117.

Метил-(3S)-1-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(4-метилфенил)пирозоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксилат

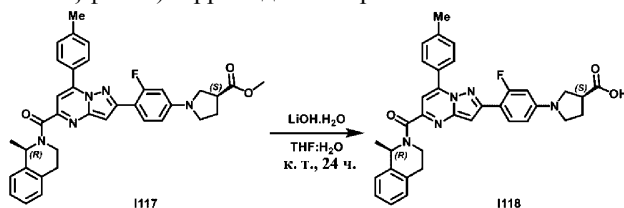


Промежуточное соединение I117 (300 мг, 61%) синтезировали из промежуточного соединения I116 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Промежуточное соединение I118.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(4-метилфенил)-

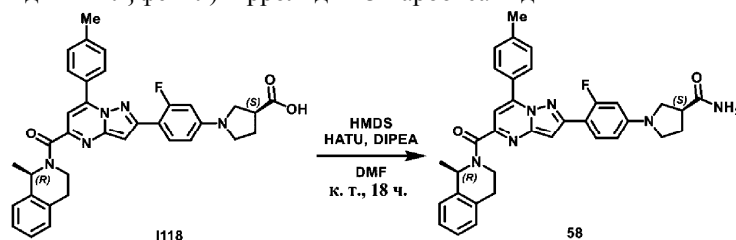
пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I118 синтезировали из промежуточного соединения I117 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, картридж 12 г, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I118 (255 мг, 87%).

Соединение 58.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(4-метилфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксамид

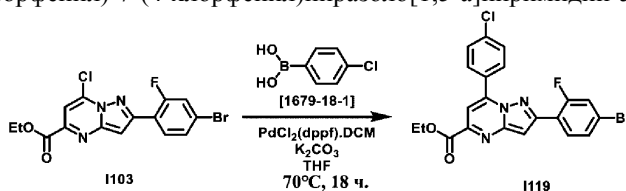


Соединение 58 (102 мг, 51%) синтезировали из промежуточного соединения I118 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56.

Соединение 59.

Промежуточное соединение I119.

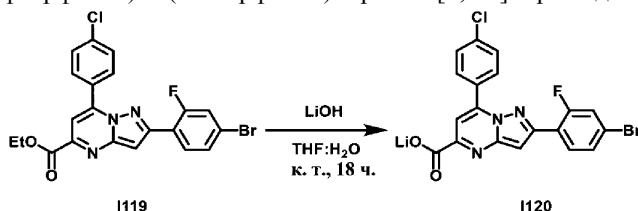
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Дегазировали смесь промежуточного соединения I103 (2,00 г, 5,02 ммоль) и 4-хлорфенилбороновой кислоты [1679-18-1] (706 мг, 4,52 ммоль) в THF (40 мл) азотом в течение 10 мин. Добавляли комплекс [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия с дихлорметаном (410 мг, 0,50 ммоль) и карбонат калия (2,0 М в H₂O, 7,53 мл, 15,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и осадок отфильтровывали. Твердое вещество высушивали в вакууме при 60°C с получением промежуточного соединения I119 (2,2 г, 92%). Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение I120.

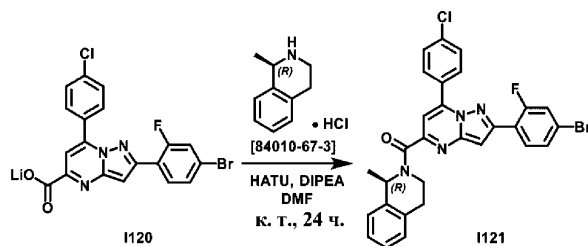
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I120 (2,0 г, 95%) синтезировали из промежуточного соединения I119 и гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I121.

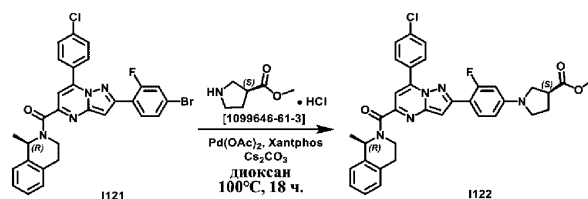
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(4-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I121 (1,4 г, 55%) синтезировали из промежуточного соединения I120 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I122.

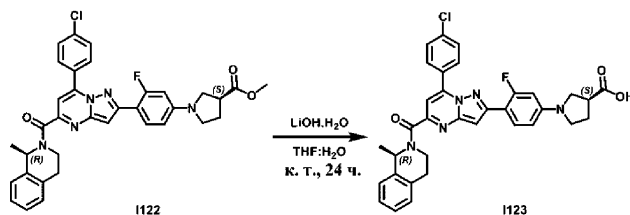
Метил-(3S)-1-{4-[7-(4-хлорфенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил} пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I122 (290 мг, 48%) синтезировали из промежуточного соединения I121 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Промежуточное соединение I123.

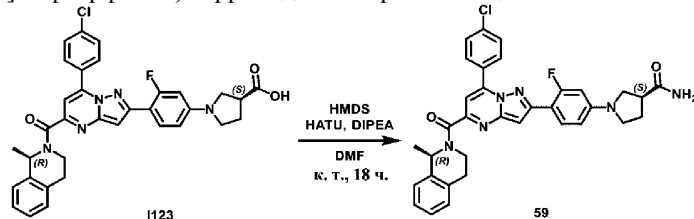
(3S)-1-{4-[7-(4-Хлорфенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил} пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I123 (245 мг, 86%) синтезировали из промежуточного соединения I122 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Соединение 59.

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

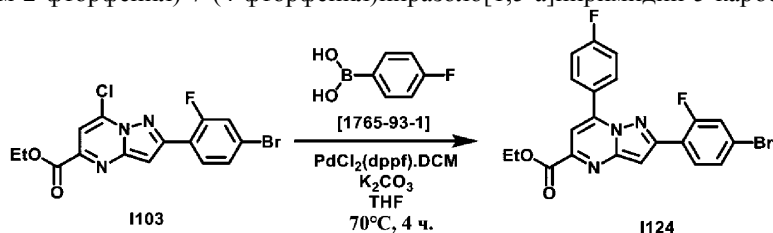


Соединение 59 синтезировали из промежуточного соединения I123 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56. Остаток (125 мг) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения 59 (85 мг, 45%).

Соединение 60.

Промежуточное соединение I124.

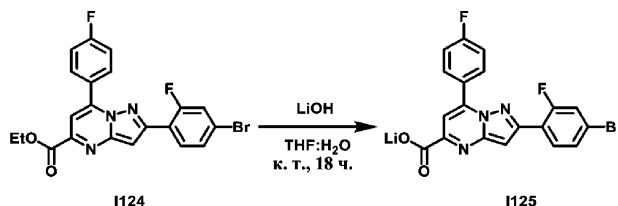
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I124 (940 мг, 48%) синтезировали из промежуточного соединения I103 и 4-фторбензолбороновой кислоты [1765-93-1] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I119, где время реакции является более коротким и составляет 4 ч.

Промежуточное соединение I125.

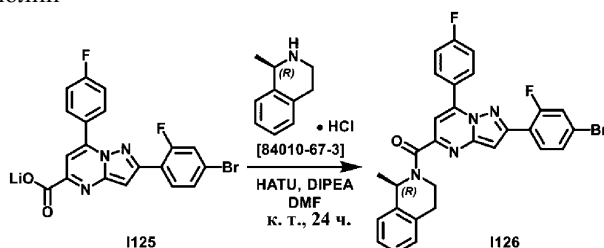
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I125 (940 мг) синтезировали из промежуточного соединения I124 и гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I126.

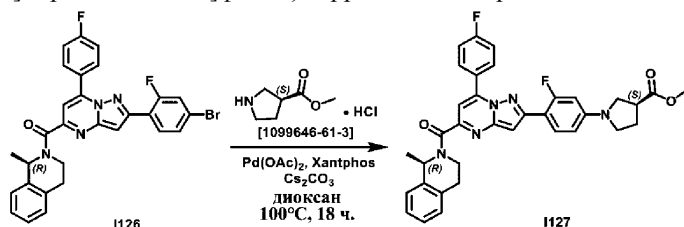
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I126 (970 мг, 79%) синтезировали из промежуточного соединения I125 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I127.

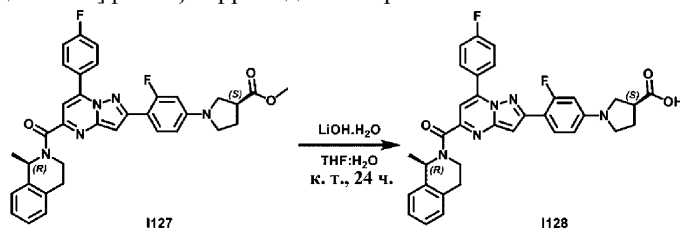
Метил-(3S)-1-{3-фтор-4-[7-(4-фторфенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I127 (340 мг, 65%) синтезировали из промежуточного соединения I126 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Промежуточное соединение I128.

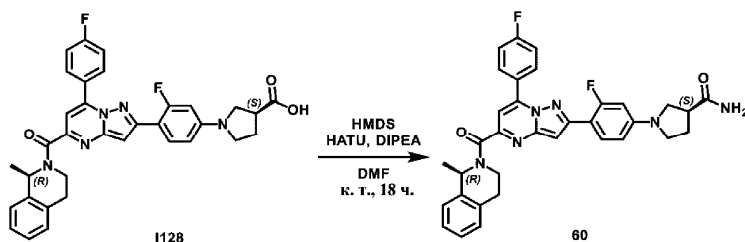
(3S)-1-{3-Фтор-4-[7-(4-фторфенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I128 (300 мг, 90%) синтезировали из промежуточного соединения I127 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Соединение 60.

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

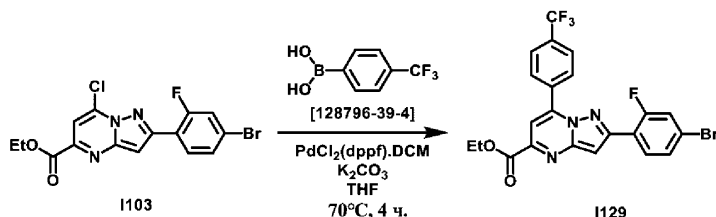


Соединение 60 синтезировали из промежуточного соединения I128 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56. Остаток (190 мг) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения 60 (125 мг, 42%).

Соединение 61.

Промежуточное соединение I129.

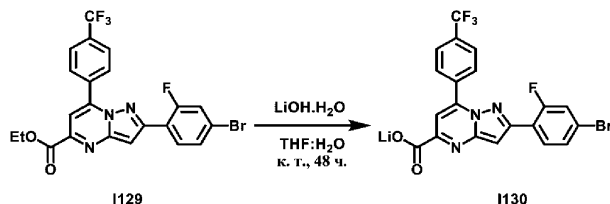
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-[4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]-пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I129 (1,1 г, 51%) синтезировали из промежуточного соединения I103 и 4-(трифторметил)фенилбороновой кислоты [128796-39-4] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104.

Промежуточное соединение I130.

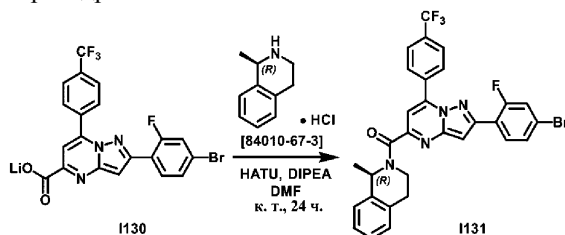
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-[4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I130 (1,1 г) синтезировали из промежуточного соединения I129 и моногидрата гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105, где время реакции составляет 48 ч.

Промежуточное соединение I131.

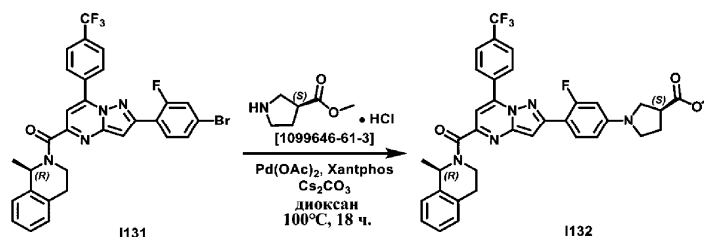
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-[4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I131 (1,17 г, 74%, чистота 87%) синтезировали из промежуточного соединения I130 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I132.

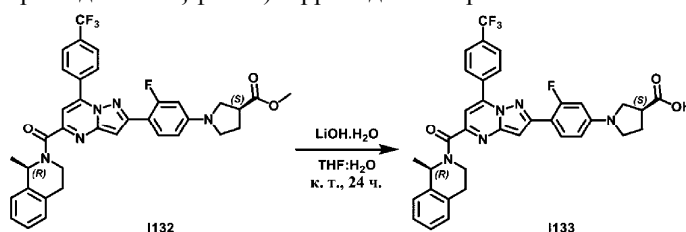
Метил-(3S)-1-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-[4-(трифторметил)фенил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I132 (240 мг, 57%) синтезировали из промежуточного соединения I131 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Промежуточное соединение I133.

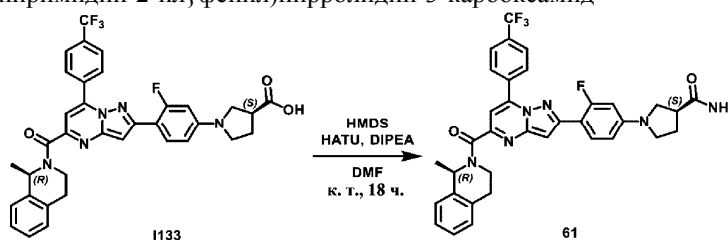
(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-[4-(трифторметил)-фенил]пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I133 (210 мг, 66%) синтезировали из промежуточного соединения I132 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Соединение 61.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-[4-(трифторметил)-фенил]пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксамида

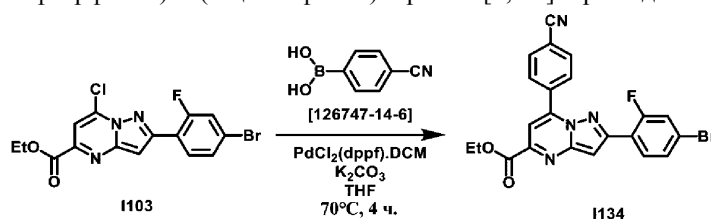


Соединение 61 (82 мг, 44%) синтезировали из промежуточного соединения I133 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56.

Соединение 62.

Промежуточное соединение I134.

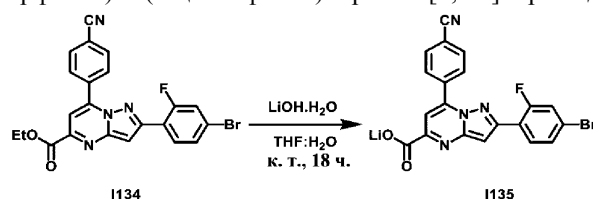
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-цианофенил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I134 (730 мг, 42%) синтезировали из промежуточного соединения I103 и 4-цианофенилбороновой кислоты [126747-14-6] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104.

Промежуточное соединение I135.

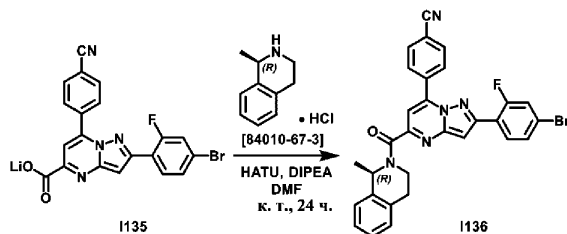
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(4-цианофенил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I135 (0,8 г) синтезировали из промежуточного соединения I134 и моногидрата гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I136.

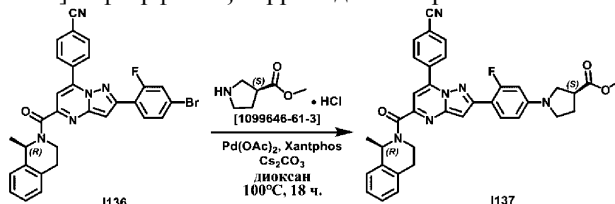
4-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло-[1,5-а]пиримидин-7-ил]бензонитрил



Промежуточное соединение I136 (620 мг, 61%) синтезировали из промежуточного соединения I135 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I137.

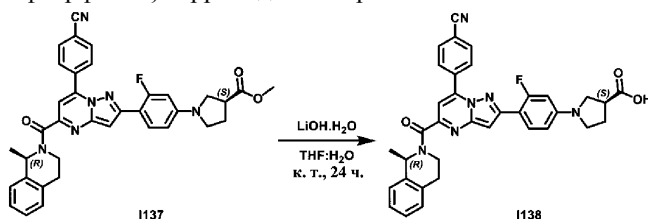
Метил-(3S)-1-{4-[7-(4-цианофенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил}пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I137 (380 мг, 56%) синтезировали из промежуточного соединения I136 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107.

Промежуточное соединение I138.

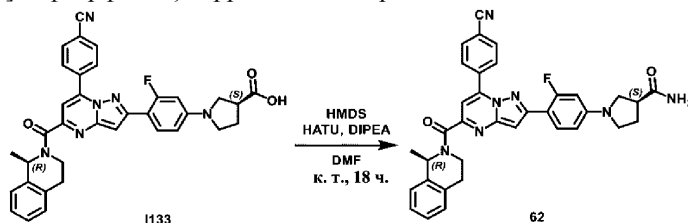
(3S)-1-{4-[7-(4-Цианофенил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло-[1,5-а]пиримидин-2-ил]-3-фторфенил}пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I138 синтезировали из промежуточного соединения I137 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, Grace® 12 г, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I138 (265 мг, 71%).

Соединение 62.

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

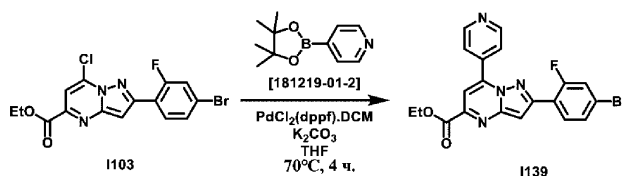


Соединение 62 синтезировали из промежуточного соединения I133 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56. Остаток (125 мг) поглощали с помощью DIPE и DCM (3 капли). Твердое вещество отфильтровывали и высушивали под вакуумом с получением соединения 62 (45 мг, 20%).

Соединение 63.

Промежуточное соединение I139.

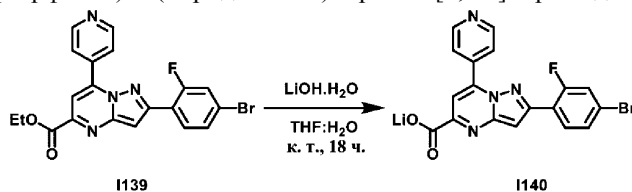
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I139 синтезировали из промежуточного соединения I103 и пинаколового сложного эфира 4-пиридинбороновой кислоты [181219-01-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50) с получением промежуточного соединения I139 (350 мг, 21%).

Промежуточное соединение I140.

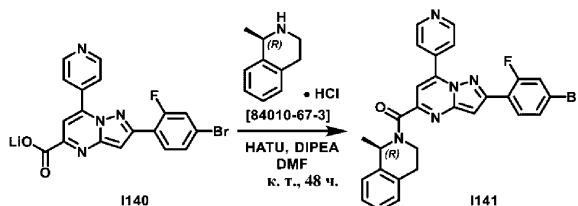
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I140 (410 мг) синтезировали из промежуточного соединения I139 и моногидрата гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I141.

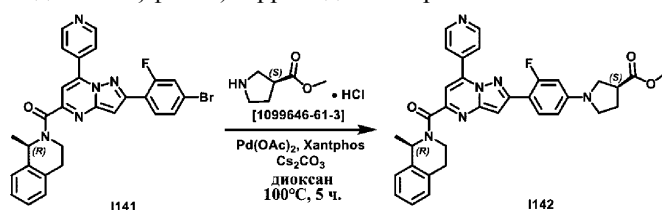
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I141 (345 мг, 67%) синтезировали из промежуточного соединения I140 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106, где время реакции составляет 48 ч.

Промежуточное соединение I142.

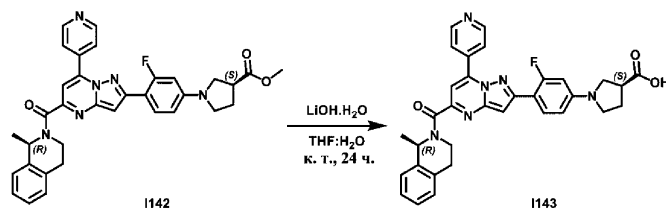
Метил-(3S)-1-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I142 синтезировали из промежуточного соединения I141 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107, где время реакции составляет 5 ч. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 95:5) с получением промежуточного соединения I142 (220 мг, 59%).

Промежуточное соединение I143.

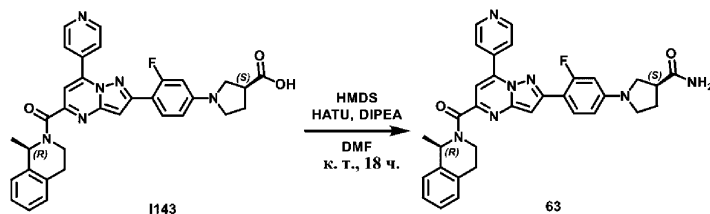
(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I143 синтезировали из промежуточного соединения I142 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 12 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (125 мг) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением промежуточного соединения I143 (39 мг, 18%).

Соединение 63.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиридин-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоксамид

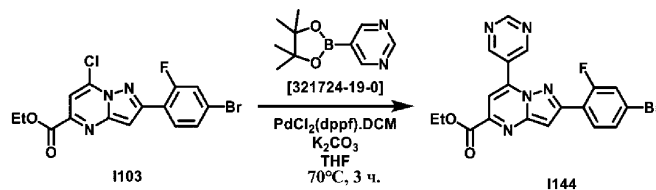


Соединение 63 синтезировали из промежуточного соединения I143 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56. Остаток (53 мг) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 63 (23 мг, 27%).

Соединение 64.

Промежуточное соединение I144.

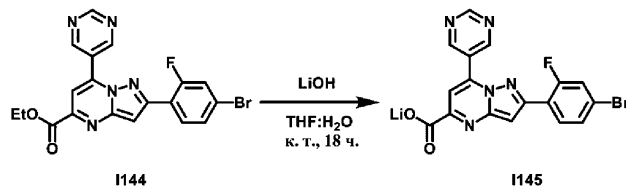
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I144 (3,4 г) синтезировали из промежуточного соединения I103 и пинаколового сложного эфира 5-пиримидинбороновой кислоты [321724-19-0] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I119, где время реакции является более коротким и составляет 3 ч.

Промежуточное соединение I145.

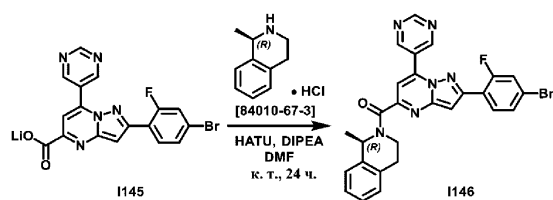
Литий-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I145 (3,0 г, 99%) синтезировали из промежуточного соединения I144 и гидроксида лития в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I105.

Промежуточное соединение I146.

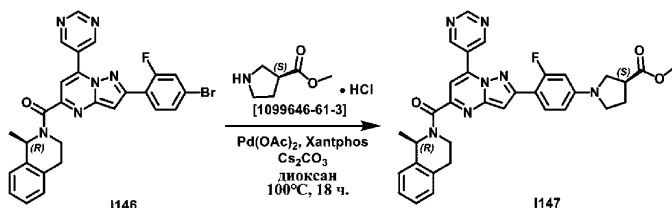
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(пиримидин-5-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I146 (1,32 г, 34%) синтезировали из промежуточного соединения I145 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина гидрохлорида [84010-67-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106.

Промежуточное соединение I147.

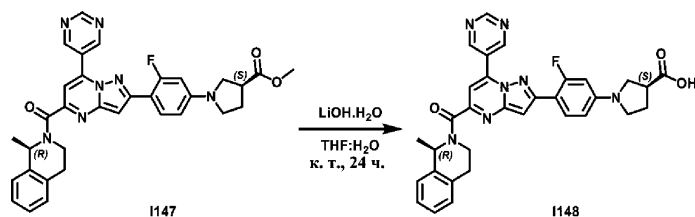
Метил-(3S)-1-(3-фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиримидин-5-ил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I147 синтезировали из промежуточного соединения I146 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4) с получением промежуточного соединения I147 (180 мг, 25%).

Промежуточное соединение I148.

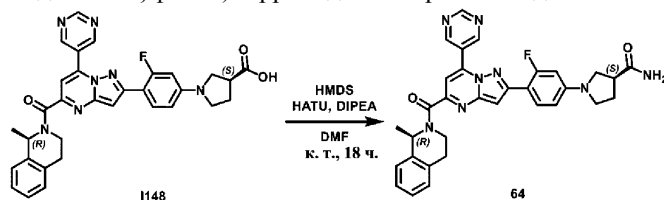
(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиримидин-5-ил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I148 синтезировали из промежуточного соединения I147 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 24 г Grace®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 96:4). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I148 (130 мг, 74%).

Соединение 64.

(3S)-1-(3-Фтор-4-{5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7-(пиримидин-5-ил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил} фенил)пирролидин-3-карбоксамид

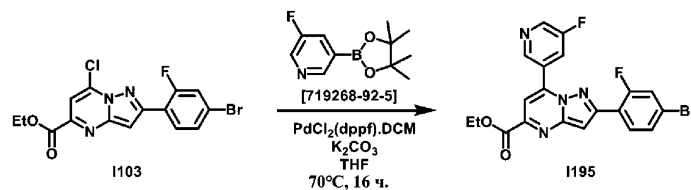


Соединение 64 синтезировали из промежуточного соединения I148 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 56. Остаток (75 мг) поглощали с помощью DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в вакууме с получением соединения 64 (40 мг, 42%).

Соединение 90.

Промежуточное соединение I195.

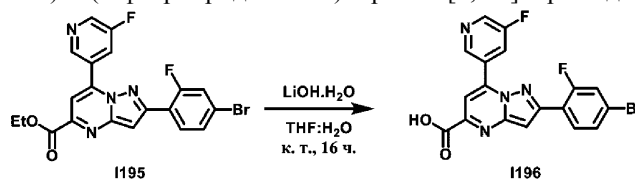
Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-(5-фторпиримидин-3-ил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоксилат



Промежуточное соединение I195 синтезировали из промежуточного соединения I103 и 3-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина [719268-92-5] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I104, где время реакции составляет 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью H₂O и EtOAc. Фильтрат декантировали и органический слой промывали с помощью H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения I195 (246 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I196.

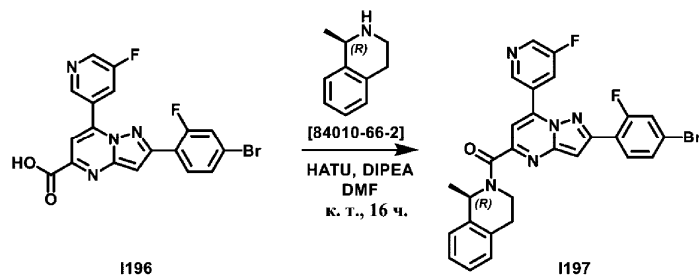
2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I195 (246 мг, 412 мкмоль) в THF (10 мл) и H₂O (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (86,5 мг, 2,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Суспензию отфильтровывали с получением промежуточного соединения I196 (122 мг, 60%, чистота 87%).

Промежуточное соединение I197.

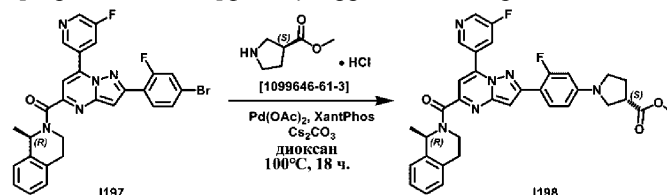
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-(5-фторпиридин-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



Промежуточное соединение I197 (100 мг, 72%) синтезировали из промежуточного соединения I196 и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I106, где время реакции составляет 16 ч.

Промежуточное соединение I198.

Метил-(3S)-1-{3-фтор-4-[7-(5-фторпиридин-3-ил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил}пирролидин-3-карбоксилат

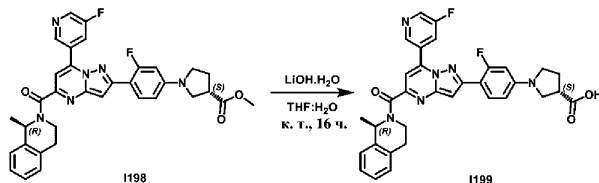


Промежуточное соединение I198 синтезировали из промежуточного соединения I197 и (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I107. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью EtOAc и H₂O. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали с помощью H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I198 (81 мг, 75%) в виде желтого твердого

вещества.

Промежуточное соединение I199.

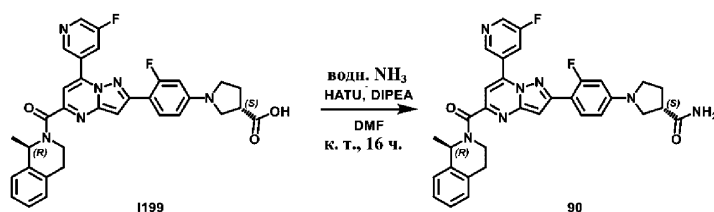
(3S)-1-{3-Фтор-4-[7-(5-фторпиридин-3-ил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил} пирролидин-3-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения I198 (81,0 мг, 133 мкмоль) в THF (1,2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (17,2 мг, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I199 (68 мг, 86%) в виде оранжевого твердого вещества.

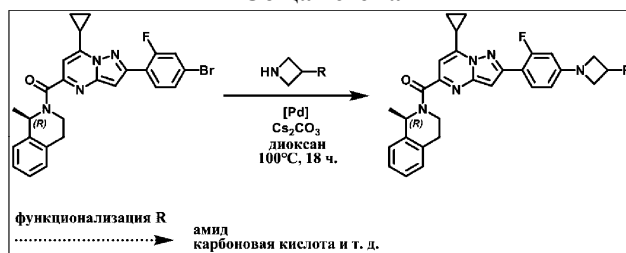
Соединение 90.

(3S)-1-{3-Фтор-4-[7-(5-фторпиридин-3-ил)-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пирразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил]фенил} пирролидин-3-карбоксамид

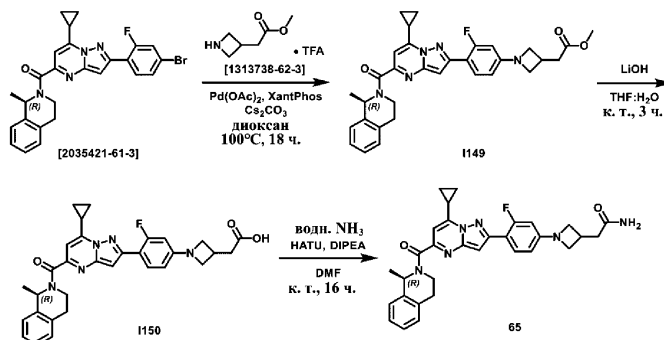


В сосуде с завинчивающейся крышкой смесь промежуточного соединения I199 (68,0 мг, 114 мкмоль), HATU (65,0 мг, 171 мкмоль) и DIPEA (59 мкл, 343 мкмоль) в DMF (1,1 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 216 мкл, 3,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Добавляли дополнительное количество HATU (21 мг, 55 мкмоль), DIPEA (20 мкл, 114 мкмоль) и аммиака (30% в H₂O, 100 мкл, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 ч. Слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью H₂O и солевого раствора (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Остаток (25 мг) высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч. с получением соединения 90 (18 мг, 27%) в виде оранжевого твердого вещества.

Общая схема

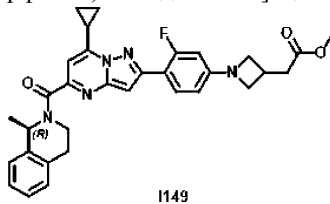


Соединение 65.



Промежуточное соединение I149.

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

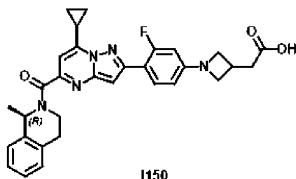


I149

Дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (250 мг, 495 мкмоль), трифторацетатной соли метил-3-азетидинацетата [1313738-62-3] (144 мг, 594 мкмоль) и карбоната цезия (645 мг, 1,98 ммоль) в 1,4-диоксане (5,9 мл) азотом. Добавляли ацетат палладия (11,1 мг, 49,5 мкмоль) и XantPhos (28,6 мг, 49,5 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь объединяли с другой фракцией (50 мг, 98,9 мкмоль) и разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат декантировали. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 20:80) с получением промежуточного соединения I149 (178 мг, 54%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I150.

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

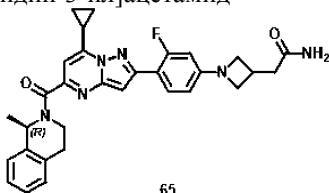


I150

К раствору промежуточного соединения I149 (178 мг, 322 мкмоль) в THF (3,6 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (23,1 мг, 965 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором и H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I150 (183 мг, 95%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 65.

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

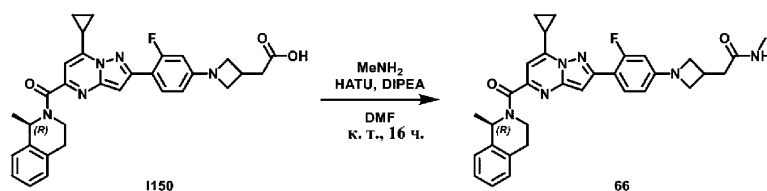


65

К смеси промежуточного соединения I150 (183 мг, 305 мкмоль, чистота 90%) и DIPEA (158 мкл, 916 мкмоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (174 мг, 458 мкмоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. и добавляли аммиак (30% в H₂O, 578 мкл, 9,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, солевой раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 70:30 до 0:100). Добавляли EtOAc, и образовывался осадок. Суспензию концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния и продукт высушивали в глубоком вакууме с получением соединения 65 (104 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 66.

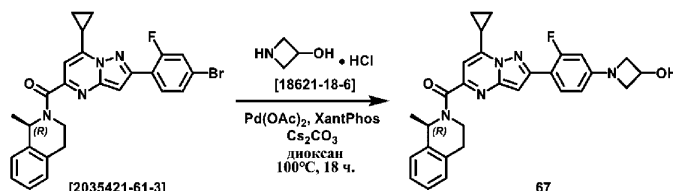
2-[1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)азетидин-3-ил]-N-метилацетамид



К смеси промежуточного соединения 1150 (146 мг, 271 мкмоль) и DIPEA (140 мкл, 812 мкмоль) в DMF (2,6 мл) добавляли HATU (154 мг, 406 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин. и добавляли метиламин (2,0 М в THF, 162 мкл, 324 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Снова добавляли метиламин (2,0 М в THF, 298 мкл, 595 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли H₂O, солевой раствор и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 70:30 до 0:100). Добавляли EtOAc и смесь концентрировали при пониженном давлении до сухого состояния. Продукт высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением соединения 66 (72 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества.

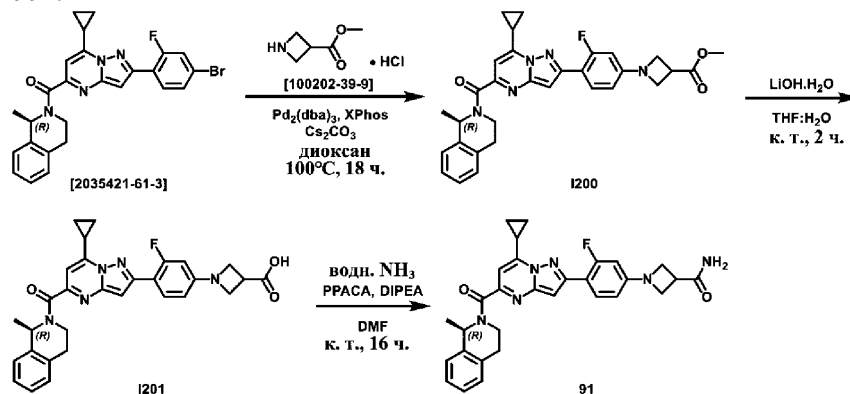
Соединение 67.

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



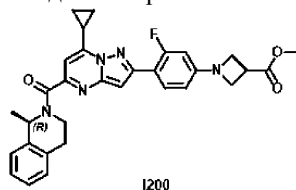
В сосуд с завинчивающейся крышкой добавляли (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (250 мг, 495 мкмоль) 3-гидроксиазетидина гидрохлорид [18621-18-6] (65,0 мг, 594 мкмоль), карбонат цезия (644 мг, 1,98 ммоль) и 1,4-диоксан (5,9 мл). Смесь продували азотом. Добавляли XantPhos (28,6 мг, 49,5 мкмоль) и ацетат палладия (11,1 мг, 49,5 мкмоль) и реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью EtOAc и H₂O. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали с помощью H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40). Проводили вторую очистку с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40). Твердое вещество (103 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. NH₄HCO₃)/MeOH, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, собирали, концентрировали до сухого состояния и выпаривали совместно с MeOH (дважды). Продукт высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 20 ч с получением соединения 67 (80 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 91.



Промежуточное соединение I200.

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

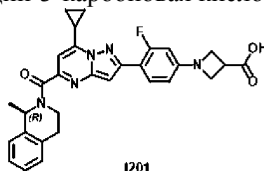


I200

Дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (250 мг, 495 мкмоль), метилазетидин-3-карбоксилата гидрохлорида [100202-39-9] (112 мг, 742 мкмоль) и карбоната цезия (645 мг, 1,98 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) азотом. Добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (18,1 мг, 19,8 мкмоль) и XPhos (21,2 мг, 44,5 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью H₂O и EtOAc. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали солевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 20:80) с получением промежуточного соединения I200 (249 мг, 93%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение I201.

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

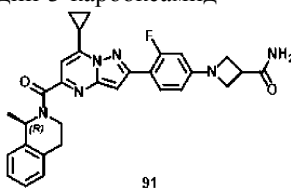


I201

К раствору промежуточного соединения I200 (249 мг, 461 мкмоль) в THF (3,5 мл) и H₂O (1,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (38,7 мг, 923 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 3 и смесь разбавляли с помощью EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали солевым раствором и водой (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I201 (245 мг, 89%) в виде желтого твердого вещества.

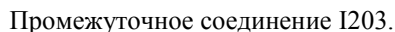
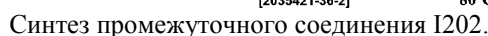
Соединение 91.

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

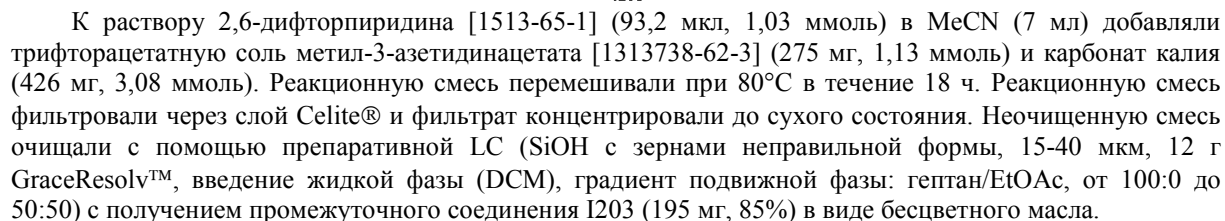


91

При 0°C к смеси промежуточного соединения I201 (218 мг, 415 мкмоль), DIPEA (357 мкл, 2,07 ммоль) и аммиака (28% в H₂O, 841 мкл, 12,4 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли по каплям PPACA (50 вес.% в EtOAc, 617 мкл, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1 М водным раствором NaOH и солевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Остаток (63 мг) высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением соединения 91 (58 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества.

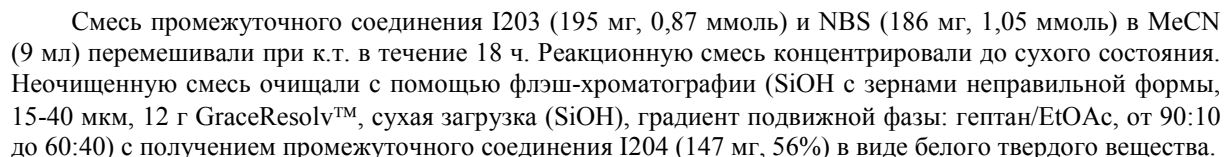


Метил-2-[1-(6-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]ацетат



Промежуточное соединение I204.

Метил-2-[1-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]ацетат



Промежуточное соединение I205.

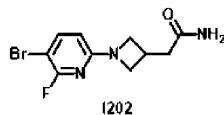
2-[1-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



К раствору промежуточного соединения I204 (147 мг, 485 мкмоль) в THF (4 мл) и H₂O (1,3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (61 мг, 1,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H₂O, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения I205 (135 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение I202.

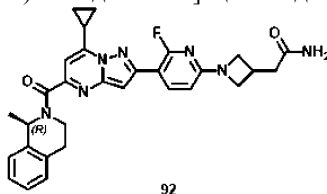
2-[1-(5-Бром-6-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]ацетамид



Смесь промежуточного соединения I205 (135 мг, 467 мкмоль), NATU (266 мг, 700 мкмоль) и DIPEA (241 мкл, 1,40 ммоль) в DMF (2,3 мл) перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 884 мкл, 14,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой и соевым раствором (3 раза), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100) с получением промежуточного соединения I202 (94 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

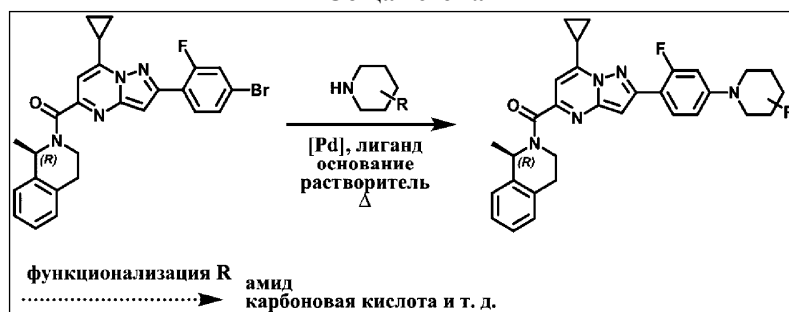
Синтез соединения 92.

2-[1-(5-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-6-фторпиридин-2-ил)азетидин-3-ил]ацетамид

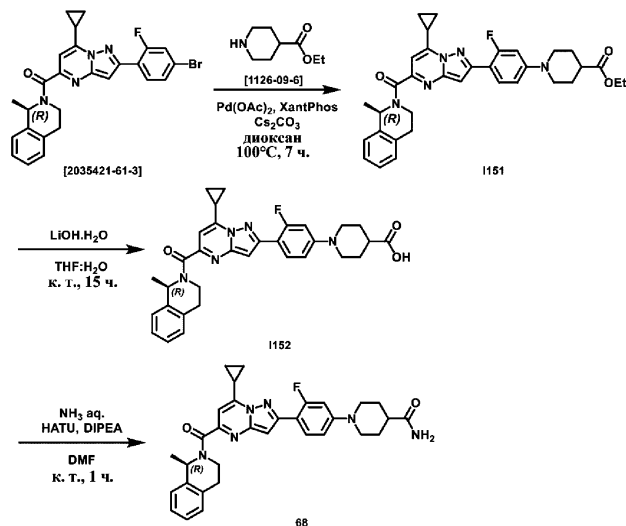


В закрытую пробирку загружали (1R)-2-[7-циклопропил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-36-2] (150 мг, 203 мкмоль, чистота 62%), промежуточное соединение I202 (64 мг, 223 мкмоль), трехосновный фосфат калия (129 мг, 609 мкмоль), 1,4-диоксан (2,5 мл) и H₂O (0,6 мл) и ее продували азотом. Добавляли [1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (13,2 мг, 20,3 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь нагревали при 80°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и органическую фазу промывали соевым раствором (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 25 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Остаток поглощали с помощью EtOAc, подвергали воздействию ультразвука и концентрировали до сухого состояния. Твердое вещество высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением соединения 92 (47 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества.

Общая схема

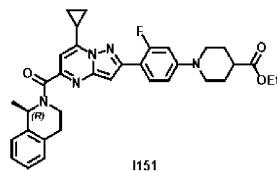


Соединение 68.



Промежуточное соединение I151.

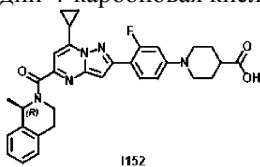
Этил-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоксилат



Продували смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]-пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (200 мг, 0,40 ммоль), этилпиперидин-4-карбоксилата [1126-09-6] (87,1 мг, 0,55 ммоль), карбоната цезия (516 мг, 1,58 ммоль) и XantPhos (27,5 мг, 47,5 мкмоль) азотом. Добавляли 1,4-диоксан (5 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (10,6 мг, 47,5 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Interchim® 40 г, 30 мкм, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения I151 (180 мг, 78%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I152.

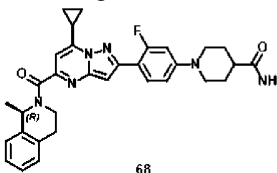
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-карбоновая кислота



Смесь промежуточного соединения I151 (171 мг, 0,29 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (86,4 мг, 2,06 ммоль) в THF (5 мл) и H₂O (1,5 мл) перемешивали при к.т. в течение 15 ч. Добавляли водный раствор лимонной кислоты (7 экв. в 10 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения I152 (160 мг, 98%) в виде бежевого твердого вещества.

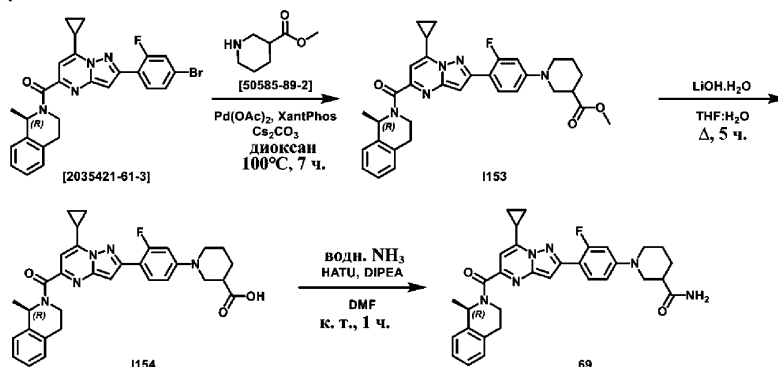
Соединение 68.

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



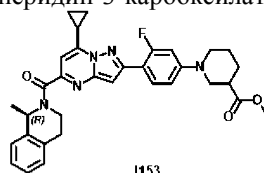
К раствору промежуточного соединения I152 (0,16 г, 0,29 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,87 ммоль) и HATU (0,17 г, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. Добавляли аммиак (30% в H₂O, 33 мкл, 1,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью H₂O (3 раза) и солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (Interchim® 12 г, 30 мкм, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 97:3) с получением соединения 68 (75 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 69.



Промежуточное соединение I153.

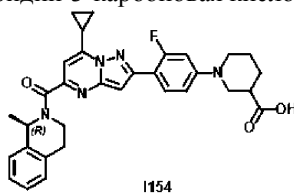
Метил-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-3-карбоксилат



Промежуточное соединение I153 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и метилпиперидин-3-карбоксилата [50585-89-2] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I151. Промежуточное соединение I153 (0,18 г, 65%) получали в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I154.

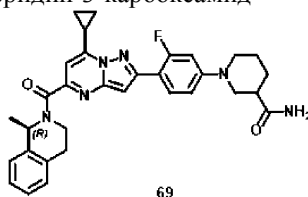
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение I154 синтезировали из промежуточного соединения I153 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I152. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Получали промежуточное соединение I154 (0,17 г, 98%) в виде желтого твердого вещества.

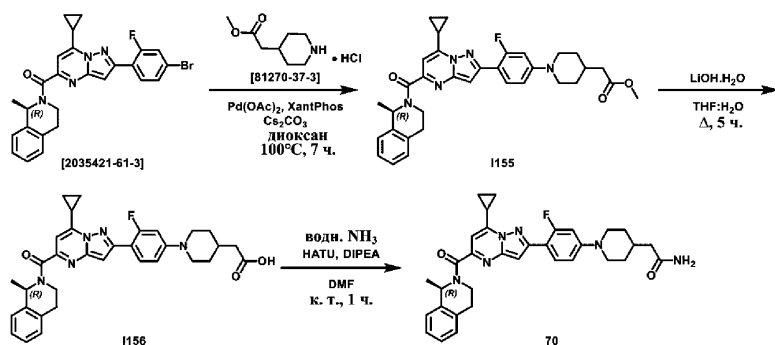
Соединение 69.

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



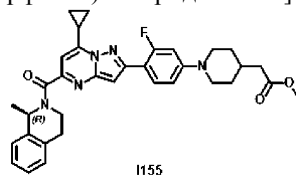
Соединение 69 синтезировали из промежуточного соединения I154 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 68. Соединение 69 (80 мг, 49%) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение 70.



Промежуточное соединение I155.

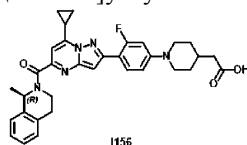
Метил-2-[1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-ил]ацетат



Промежуточное соединение I155 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и метил-2-(пиперидин-4-ил)ацетата гидрохлорида [81270-37-3] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I151. Промежуточное соединение I155 (023 г, 65%) получали в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I156.

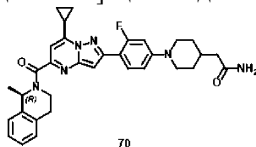
2-[1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-ил]уксусная кислота



Промежуточное соединение I156 синтезировали из промежуточного соединения I155 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I152. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Получали промежуточное соединение I156 (0,21 г, колич.) в виде желтого твердого вещества.

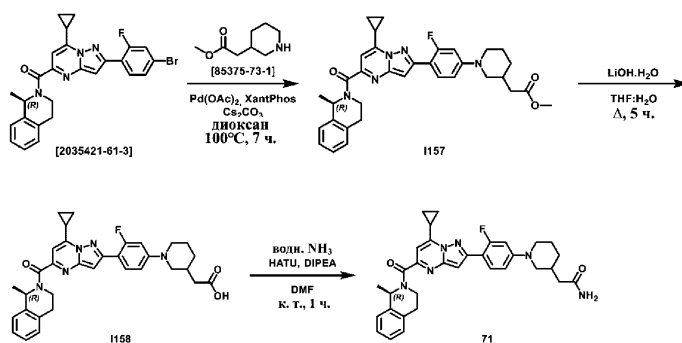
Соединение 70.

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



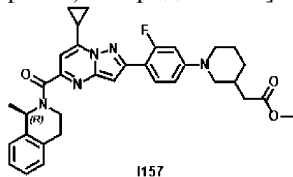
Соединение 70 синтезировали из промежуточного соединения I156 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 68. Соединение 70 (85 мг, 40%) получали в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 71.



Промежуточное соединение I157.

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

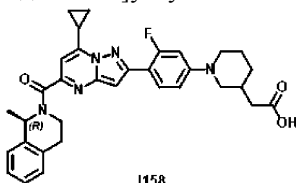


I157

Промежуточное соединение I157 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и метил-3-пиперидинилацетата [85375-73-1] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I151. Промежуточное соединение I157 (0,23 г, 67%) получали в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение I158.

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

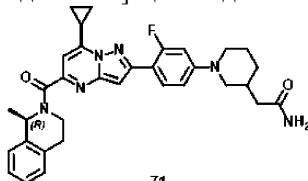


I158

Промежуточное соединение I158 синтезировали из промежуточного соединения I157 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза промежуточного соединения I152. Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Получали промежуточное соединение I158 (214 мг, колич.) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 71.

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

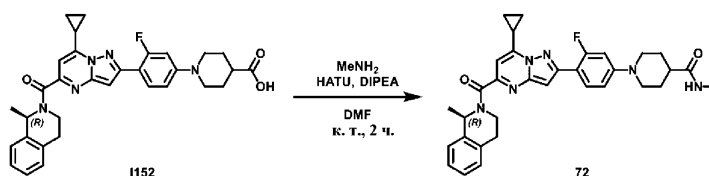


71

Соединение 71 синтезировали из промежуточного соединения I158 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 68. Соединение 71 (90 мг, 42%) получали в виде желтого твердого вещества.

Соединение 72.

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



I152

72

К раствору промежуточного соединения I152 (207 мг, 0,37 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли DIPEA (0,19 мл, 1,12 ммоль) и HATU (0,21 г, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин. и добавляли по каплям метиламин (2,0 М в THF, 0,11 мл, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью H₂O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали с помощью H₂O (3 раза), солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением соединения 72 (110 мг, 52%) в виде бежевого твердого вещества.

Соединение 73.

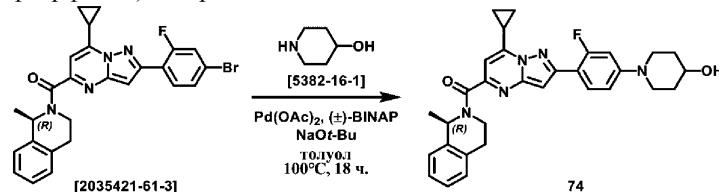
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)-N-метилпиперидин-3-карбоксамид



Соединение 73 синтезировали из промежуточного соединения 1154 в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 72. Продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (30 мкм, 12 г Interchim®, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 98:2) с получением соединения 73 (160 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 74.

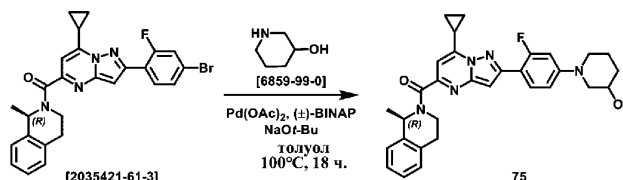
1-(4-{7-Циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пиперидин-4-ол



В сосуд с завинчивающейся крышкой добавляли (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин [2035421-61-3] (200 мг, 396 мкмоль), 4-гидроксипиперидин [5382-16-1] (40,0 мг, 396 мкмоль), трет-бутоксид натрия (76,1 мг, 0,79 ммоль) и толуол (3,3 мл). Смесь продували азотом. Добавляли ацетат палладия (4,44 мг, 19,8 мкмоль) и (±)-BINAP (12,3 мг, 19,8 мкмоль) и реакционную смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H₂O и фильтровали через слой Celite®. Филтрат декантировали и органическую фазу промывали с помощью H₂O (дважды), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 50:50 до 0:100). Твердое вещество высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 16 ч с получением соединения 74 (99 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества.

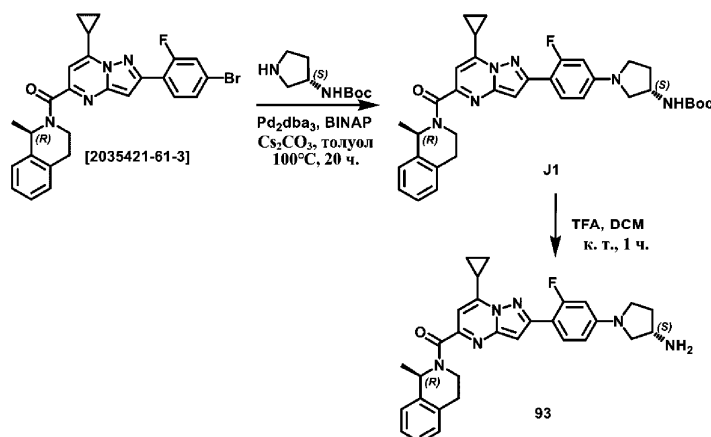
Соединение 75.

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



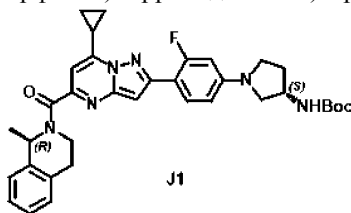
Соединение 75 синтезировали из (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] и 3-гидрокси-пиперидина [6859-99-0] в соответствии с процедурой, приведенной для синтеза соединения 74. Соединение 75 (140 мг, 54%) получали в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 93.



Промежуточное соединение J1.

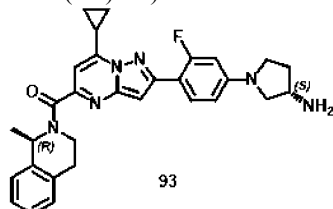
трет-Бутил-((S)-1-(4-(7-циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фторфенил)пирролидин-3-ил)карбамат



В сосуде Шленка дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (300 мг; 0,572 ммоль), (S)-3-(бос-амино)пирролидина (214 мг; 1,15 ммоль) и Cs_2CO_3 (657 мг; 2,015 ммоль) в толуоле (12 мл) с помощью N_2 . Добавляли BINAP (36 мг; 0,058 ммоль) и Pd_2dba_3 (53 мг; 0,058 ммоль) и реакционную смесь продували с помощью N_2 . Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли солевой раствор и EtOAc, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc, от 100/0 до 70/30) с получением промежуточного соединения J1 в виде желтого твердого вещества (0,315 г, 90%).

Соединение 93.

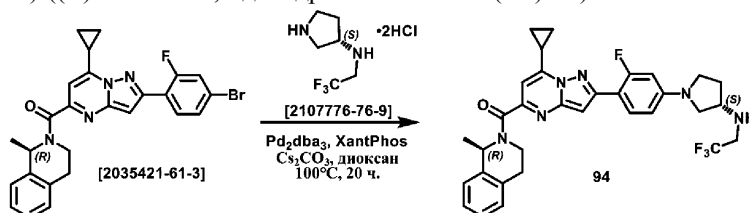
(2-(4-((S)-3-Аминопирролидин-1-ил)-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол



К раствору промежуточного соединения J1 (315 мг; 0,516 ммоль) в DCM (6,2 мл) добавляли TFA (1,2 мл; 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли DCM и водный раствор NaHCO_3 (насыщ.). Слои разделяли и органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и растворитель удаляли *in vacuo* с получением 226 мг желтой пены, которую растирали в MTBE, затем фильтровали через фритту и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение ночи с получением соединения 93 в виде желтого твердого вещества (120 мг, 46%).

Соединение 94.

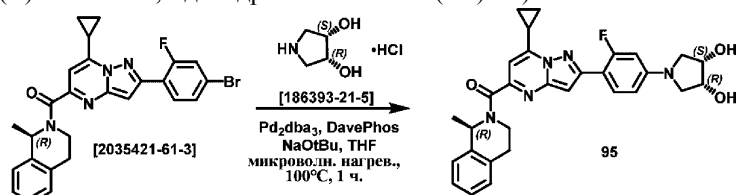
(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-((S)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пирролидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанол



В сосуде Шленка дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (127 мг; 0,243 ммоль), (3S)-N-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-амин гидрохлорида [2107776-76-9] (100 мг; 0,365 ммоль) и Cs_2CO_3 (396 мг; 1,22 ммоль) в диоксане (5 мл) с помощью N_2 . Добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 мг; 24 мкмоль) и XantPhos (14 мг; 0,024 ммоль) и реакционную смесь продували с помощью N_2 . Смесь нагревали при 100°C в течение 20 ч. К реакционной смеси добавляли солевой раствор и EtOAc, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 и выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90/10 до 60/40), чистую фракцию собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart® C18 10 мкм 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 35% водн. NH_4HCO_3 (0,2%), 65% MeCN до 0% водн. NH_4HCO_3 (0,2%), 100% MeCN) с получением желтого масла, которое поглощали с помощью MTBE (~2 мл). Добавляли гептан, пока не появлялось твердое вещество, и смесь выпаривали *in vacuo*, затем высушивали в глубоком вакууме с получением соединения 94 в виде желтого твердого вещества (56 мг, 39%).

Соединение 95.

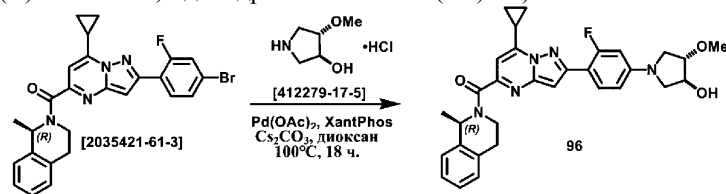
(7-Циклопропил-2-(4-((3R,4S)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытой пробирке дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиазоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (250 мг, 0,475 ммоль), NaOtBu (160 мг, 1,66 ммоль) и цис-пирролидин-3,4-диола гидрохлорида [186393-21-5] (99 мг, 0,712 ммоль) в THF (5,6 мл) с помощью N₂ в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (19 мг, 0,048 ммоль) и Pd₂dba₃ (43 мг, 0,048 ммоль) и реакционную смесь продували с помощью N₂. Смесь нагревали при 100°C с применением одномодового микроволнового реактора (Biotage Initiator® EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1 ч. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/изопропанол, от 99/1 до 88/12). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (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). Фракции, содержащие продукт, выпаривали, затем поглощали с помощью EtOAc и снова три раза выпаривали с получением 90 мг твердого вещества, которое поглощали с помощью MTBE и перемешивали при 50°C в течение 24 ч. Суспензию охлаждали до к.т., фильтровали через стеклянную фритту и промывали с помощью MTBE (2×2 мл). Твердое вещество высушивали в вакууме с получением соединения 95 в виде желтого твердого вещества (60 мг, 24%).

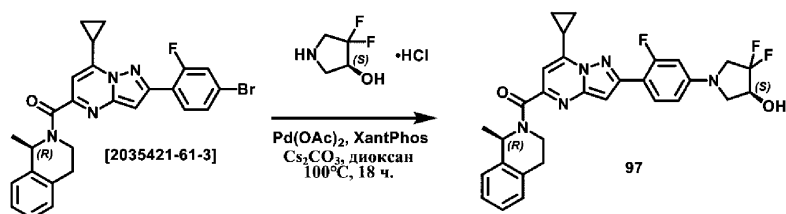
Соединение 96.

(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-((транс)-3-гидрокси-4-метокси-пирролидин-1-ил)фенил)пиазоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытую пробирку загружали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиазоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (200 мг, 0,38 ммоль), транс-4-метокси-3-пирролидинола гидрохлорида (70 мг, 0,46 ммоль) и Cs₂CO₃ (371 мг, 1,14 ммоль) и ее продували с помощью N₂. Добавляли диоксан (7,9 мл, 93 ммоль) и смесь дегазировали с помощью N₂, затем добавляли Pd(OAc)₂ (8,5 мг, 0,038 ммоль) и XantPhos (22 мг, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду и EtOAc. Слои разделяли. Водный слой два раза экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и выпаривали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: от 75% гептана, 25% EtOAc до 0% гептана, 100% EtOAc) с получением 250 мг белой смолы. Продукт очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN, от 60:40 до 10:90). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме и остаток поглощали с помощью Et₂O и три раза выпаривали в вакууме и образец высушивали в вакууме с получением соединения 96 в виде желтого твердого вещества (110 мг, 53%).

Синтез соединения 97.

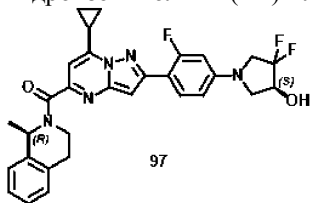


4,4-Дифтор-3S-гидроксипирролидина гидрохлорид.

Синтезировали 4,4-дифтор-3S-гидроксипирролидина гидрохлорид с помощью такой же процедуры, как для 3R-энантиомера, описанного в J. Org. Chem. 2016, 81, 4359-4363.

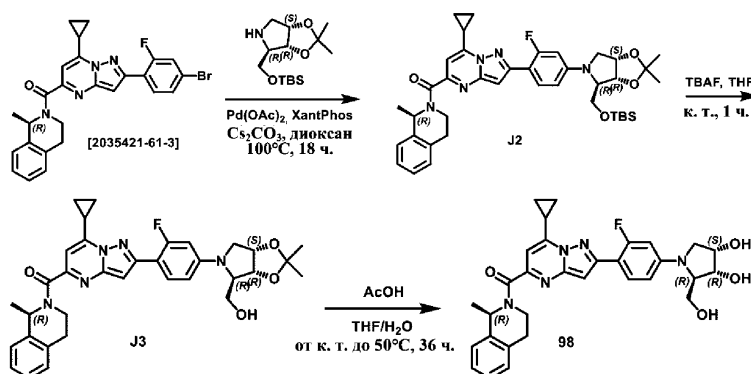
Соединение 97.

(7-Циклопропил-2-(4-((S)-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-ил)-2-фторфенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



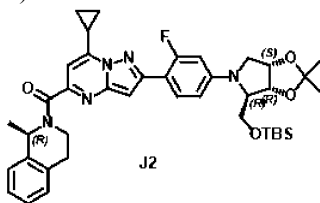
В закрытую пробирку загружали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (149 мг, 0,295 ммоль) 4,4-дифтор-3S-гидроксипирролидина гидрохлорида (47 мг, 0,295 ммоль) и Cs_2CO_3 (480 мг, 1,47 ммоль) и ее продували с помощью N_2 . Добавляли диоксан (6,0 мл) и смесь дегазировали с помощью N_2 , затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,6 мг, 0,030 ммоль) и XantPhos (17 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO_4) и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 24 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80/20 до 0/100). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме. Остаток поглощали с помощью Et_2O и выпаривали до сухого состояния (3 раза) с получением желтого твердого вещества, которое поглощали с помощью Et_2O , и суспензию фильтровали и высушивали в глубоком вакууме с получением соединения 97 в виде желтого твердого вещества (65 мг, 40%).

Синтез соединения 98.



Промежуточное соединение J2.

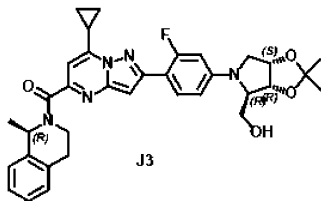
(2-(4-((3aR,4R,6aS)-4-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-2,2-диметилтетрагидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-c]пиррол-5-ил)-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытую пробирку загружали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (200 мг, 0,396 ммоль), соединения [153172-31-7] (0,171 г, 0,594 ммоль) и Cs_2CO_3 (387 мг, 1,19 ммоль) и ее продували с помощью N_2 . Добавляли диоксан (8,2 мл) и смесь дегазировали с помощью N_2 , затем добавляли $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8,8 мг, 0,040 ммоль) и XantPhos (23 мг, 0,040 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N_2 , затем перемешивали и нагревали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, GraceResolv® 24 г, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 99/1 до 30/70). Фракции, содержащие продукт, выпаривали в вакууме с получением промежуточного соединения J2 (230 мг, чистота 70%, 57%)

Промежуточное соединение J3.

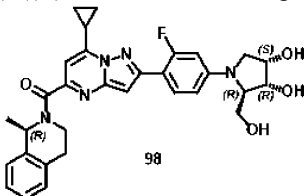
(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-((3aR,4R,6aS)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-с]пиррол-5-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения J2 (230 мг, 0,226 ммоль, чистота 70%) в THF (4,2 мл) при к.т. добавляли по каплям 1 М TBAF в THF (238 мкл, 0,238 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью насыщ. водн. NaCl и воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали с помощью насыщ. водн. NaCl, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80/20 до 20/80) с получением промежуточного соединения J3 в виде белого твердого вещества. (135 мг, колич.).

Соединение 98.

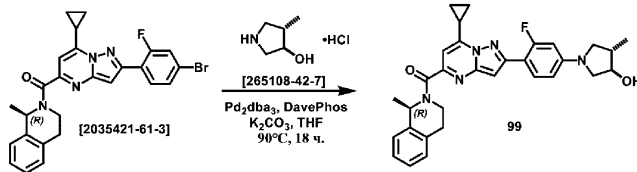
(7-Циклопропил-2-(4-((2R,3R,4S)-3,4-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Смесь промежуточного соединения J3 (135 мг, 0,226 ммоль), AcOH (2,1 мл, 36 ммоль), в THF (0,8 мл) и H₂O (0,8 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем при 50°C в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали in vacuo и выпаривали совместно с EtOAc (3 раза). Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 99/1 до 84/16). Фракцию, содержащую продукт, выпаривали и остаток поглощали с помощью MeCN и три раза выпаривали в вакууме. Затем полученное поглощали с помощью MeCN, суспензию фильтровали и высушивали в глубоком вакууме с получением соединения 98 в виде желтого твердого вещества (54 мг, 43%).

Соединение 99.

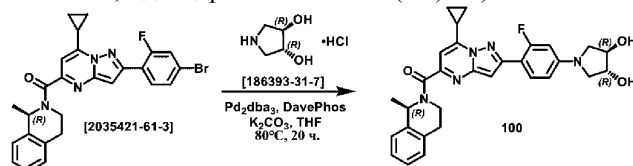
(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-((транс)-3-гидрокси-4-метилпирролидин-1-ил)фенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытую пробирку загружали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (300 мг; 0,594 ммоль), транс-4-метилпирролидин-3-ола гидрохлорида (82 мг; 0,594 ммоль) и K₂CO₃ (287 мг; 2,08 ммоль) и ее продували с помощью N₂. Добавляли THF (4 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂, затем добавляли DavePhos (23 мг; 59,4 мкмоль) и Pd₂(dba)₃ (54 мг; 59,4 мкмоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂, затем перемешивали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали in vacuo и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100:0 до 90:10). Фракцию, содержащую продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали (MgSO₄), выпаривали с получением 163 мг желтой пены, которую осаждали с помощью EtOAc и гептана, фильтровали и высушивали с получением соединения 99 в виде желтого твердого вещества (105 мг, 34%).

Соединение 100.

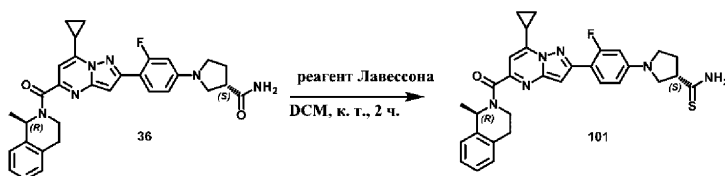
(7-Циклопропил-2-(4-((3R,4R)-3,4-дигидропирролидин-1-ил)-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытой пробирке дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (300 мг; 0,59 ммоль), 3R,4R-пирролидиндиола (85,7 мг; 0,83 ммоль) и K_2CO_3 (287 мг; 2,08 ммоль) в THF (7 мл) с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (23,4 мг; 59,4 мкмоль) и $Pd_2(dba)_3$ (54,4 мг; 59,4 мкмоль) и реакционную смесь продували с помощью N_2 . Смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. К смеси добавляли воду и EtOAc и проводили экстракцию. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Merck, градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100/0 до 90/10) с получением 145 мг желтого масла. Данную фракцию поглощали с помощью MeOH (3 раза) и выпаривали, затем остаток выпаривали совместно с i-PrOAc (3 раза) с получением соединения 100 в виде желтого твердого вещества (135 мг, 43%).

Соединение 101.

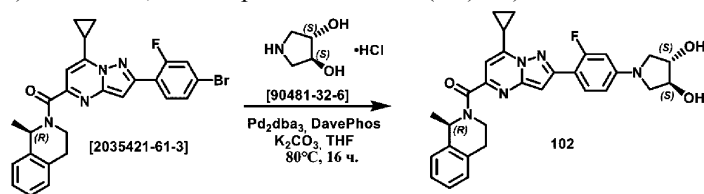
(S)-1-(4-(7-Циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фторфенил)пирролидин-3-карботиоамид



Смесь соединения 36 (118 мг; 0,22 ммоль), реагент Лавессона (53 мг; 0,13 ммоль) и DCM (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы, гептан/EtOAc, от 90/10 до 30/70). Фракции, содержащие продукт, выпаривали и выпаривали совместно с EtOH. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением соединения 101 в виде желтого твердого вещества (73 мг, 60%).

Соединение 102.

(7-Циклопропил-2-(4-((3S,4S)-3,4-дигидропирролидин-1-ил)-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон

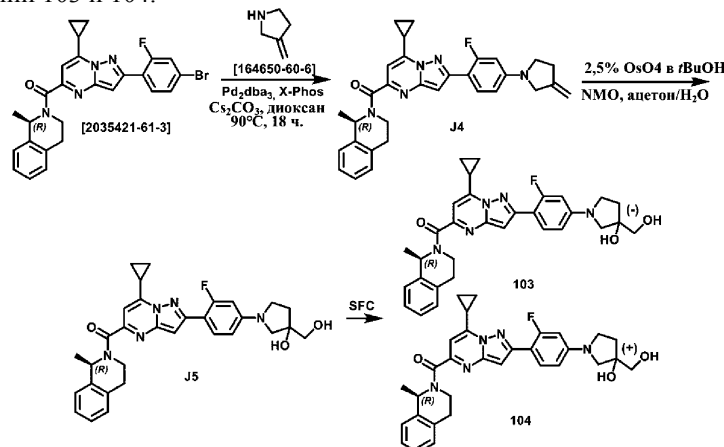


В атмосфере N_2 дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (6,8 г, 13,5 ммоль), 3S,4S-пирролидиндиола (1,9 г, 18,8 ммоль) и K_2CO_3 (6,5 г, 47,1 ммоль) в THF (125 мл) с помощью N_2 в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (530 мг, 1,35 ммоль) и Pd_2dba_3 (1,2 г, 1,35 ммоль) и реакционную смесь продували с помощью N_2 . Смесь нагревали с обратным холодильником (80°C) в течение 16 ч. Добавляли воду и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали in vacuo и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 330 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100/0 до 90/10). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток и тиол SiliaMetS® (1,2 г; 1,61 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 3 ч, затем фильтровали через Celite® и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением 4,8 г желтой пены. Твердое вещество суспендировали в EtOAc (всего ~210 мл) и нагревали с обратным холодильником до завершения солюбилизации. Затем источник нагревания отключали (колбу поддерживали на масляной бане во время кристаллизации при осторожном перемешивании с обеспечением медленного охлаждения) в течение 42 ч.

Суспензию охлаждали до к.т., фильтровали через стеклянную фритту, промывали холодным EtOAc. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением 2,75 г первой партии соединения 102 в виде жел-

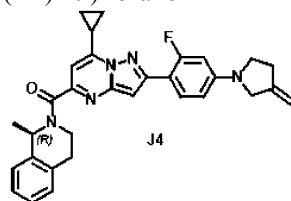
того твердого вещества. Фильтрат выпаривали, остаток суспендировали в EtOAc (всего ~60 мл) и нагревали с обратным холодильником до завершения солюбилизации (масляная баня 90°C). Затем источник нагревания отключали (колбу поддерживали на масляной бане во время кристаллизации при осторожном перемешивании с обеспечением медленного охлаждения) в течение 42 ч. Суспензию охлаждали до к.т., фильтровали через стеклянную фритту, промывали с помощью охлажденного EtOAc. Твердое вещество высушивали в вакууме при 50°C в течение 2 ч с получением 0,944 г второй партии соединения 102 в виде желтого твердого вещества. Обе партии и 22 мл EtOAc перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Суспензию фильтровали через стеклянную фритту, промывали с помощью холодного EtOAc. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением соединения 102 в виде желтого твердого вещества (3,27 г, 46%).

Синтез соединений 103 и 104.



Промежуточное соединение J4.

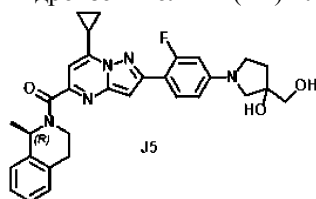
(R)-(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-(3-метиленипирролидин-1-ил)фенил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытую пробирку загружали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (325 мг; 0,644 ммоль), Cs₂CO₃ (1,05 г; 3,22 ммоль) и 3-метиленпирролидин TFA (294 мг; 0,644 ммоль) и ее продували с помощью N₂. Добавляли диоксан (6 мл) и смесь дегазировали с помощью N₂, затем добавляли Pd₂dba₃ (29,5 мг; 0,0322 ммоль) и X-Phos (46 мг; 0,096 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂, затем перемешивали и нагревали при 90°C в течение 18 ч. Добавляли воду и EtOAc, слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (дважды), объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали in vacuo и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90/10 до 60/40) с получением промежуточного соединения J4 в виде желтого твердого вещества (259 мг, 70%).

Промежуточное соединение J5.

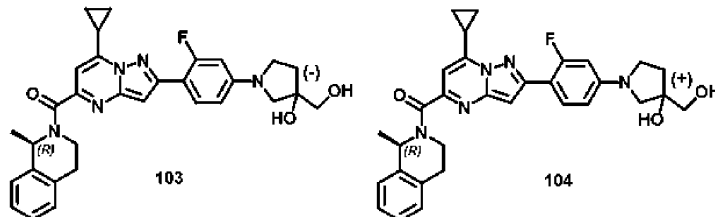
(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-(3-гидрокси-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)фенил)пирразоло[1,5-а]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



К раствору соединения J4 (234 мг; 0,401 ммоль) в смеси ацетона (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли NMO (141 мг; 1,20 ммоль) и 2,5% OsO₄ в tBuOH (0,263 мл; 0,0201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 10% водного раствора Na₂S₂O₃ и полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли DCM и слои разделяли. Водный слой экстрагировали смесью DCM/MeOH (90/10) (3 раза). Органические слои объединяли, промывали

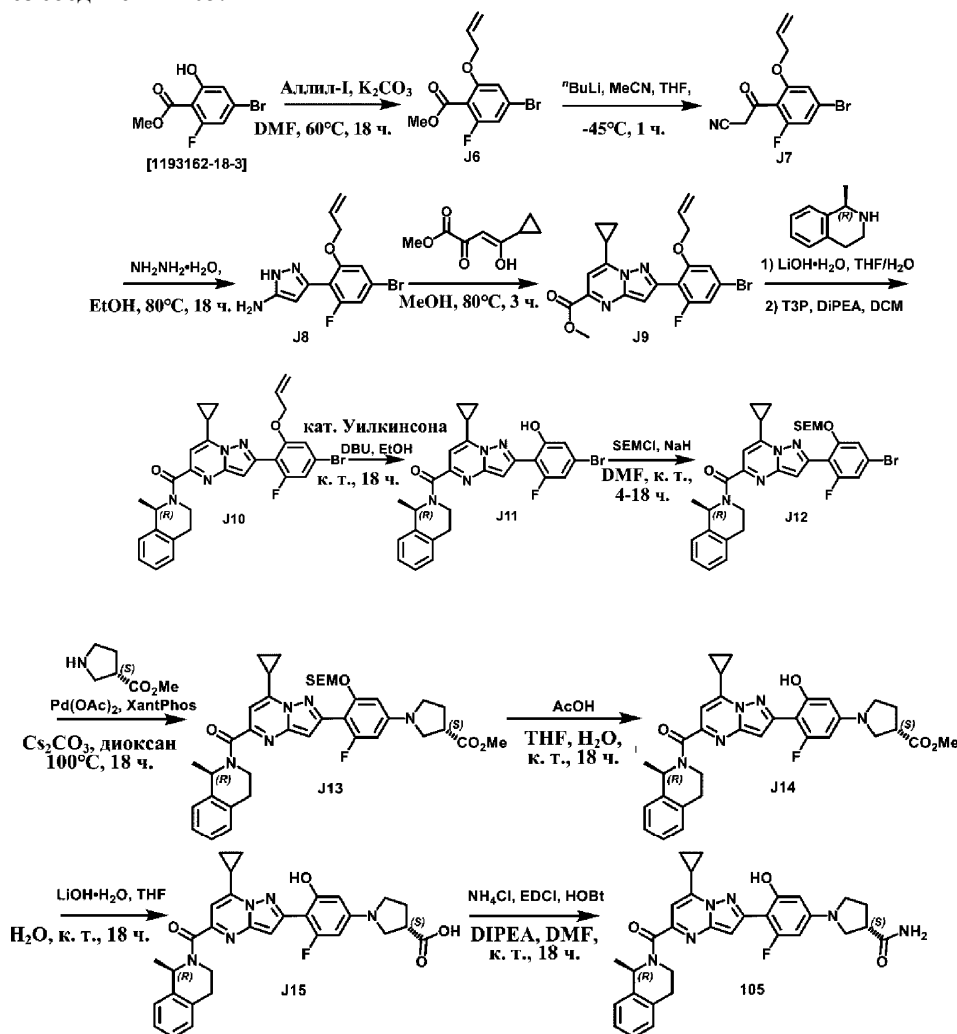
водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResov®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH: от 99/1 до 95/5). Фракцию, содержащую продукт, объединяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$, от 65:35 до 25:75) с получением 128 мг желтого твердого вещества. Данное твердое вещество снова очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2% водн. $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$, от 65:35 до 25:75); фракции, содержащие продукт, разбавляли водой и лиофилизировали с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество и тиол SiliaMetS® (30 мг; 0,0401 ммоль) в THF (3 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч, затем фильтровали через PTFE и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением промежуточного соединения J5 в виде желтого твердого вещества (80 мг, 37%).

Соединения 103 и 104.



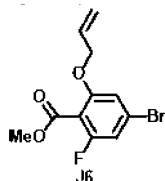
Соединение J5 разделяли с помощью хиральной SFC (неподвижная фаза: CHIRALPAK AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 75% CO_2 , 25% EtOH (0,3% $i\text{-PrNH}_2$)), фракции, содержащие продукт, выпаривали до сухого состояния, затем разбавляли с помощью MeCN, разбавляли водой и лиофилизировали с получением 28 мг соединения 103, характеризующегося (-)-удельным оптическим вращением, в виде желтого твердого вещества и 28 мг соединения 104, характеризующегося (+)-удельным оптическим вращением, в виде желтого твердого вещества.

Синтез соединения 105.



Промежуточное соединение J6.

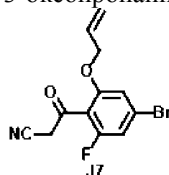
Метил-2-(аллилокси)-4-бром-6-фторбензоат



Смесь метил-4-бром-2-фтор-6-гидроксibenзоата [1193162-18-3] (5 г; 20,1 ммоль), аллилодида (5,5 мл; 60,2 ммоль) и K_2CO_3 (8,76 г; 63,3 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду и проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100/0 до 85/15) с получением промежуточного соединения J6 в виде белого твердого вещества (5,55 г, 96%).

Промежуточное соединение J7.

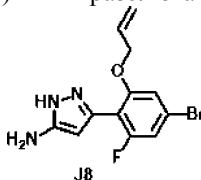
3-(2-(Аллилокси)-4-бром-6-фторфенил)-3-оксoproпaннитрил



В атмосфере N_2 добавляли 1,6 М n-BuLi в гексанах (57 мл; 91,9 ммоль) в THF (100 мл) при -78°C, затем добавляли по каплям раствор MeCN (4,78 мл; 91,6 ммоль). Полученную взвесь перемешивали в течение 1 ч. при -78°C, затем добавляли раствор промежуточного соединения J6 (13,4 г; 46,4 ммоль) в THF (150 мл). Через 30 мин при -78°C реакционную смесь нагревали до -45°C и обеспечивали перемешивание в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 1н. HCl и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения J7 в виде оранжевого масла (14,4 г, колич.).

Промежуточное соединение J8.

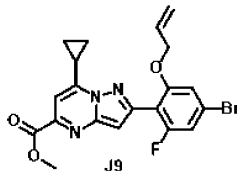
3-(2-(Аллилокси)-4-бром-6-фторфенил)-1H-пиразол-5-амин



Смесь промежуточного соединения J7 (14,4 г; 48,3 ммоль) и гидрата гидразина (чистота 80%) (2,95 мл; 48,3 ммоль) в EtOH (192 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь выпаривали с получением промежуточного соединения J8 в виде желтого твердого вещества (14,4 г, 96%).

Промежуточное соединение J9.

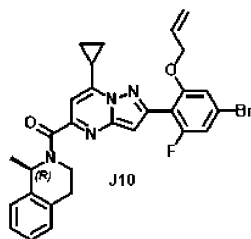
Метил-2-(2-(аллилокси)-4-бром-6-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбоксилат



Смесь соединения J8 (14,4 г; 46,1 ммоль) и метил-4-циклопропил-2,4-диоксobутaнoатa [167408-67-5] (8,26 г; 46,1 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до к.т., и образовывался осадок. Осадок фильтровали и высушивали на фритте с получением промежуточного соединения J9 в виде желтого твердого вещества (7,96 г, 38%).

Промежуточное соединение J10.

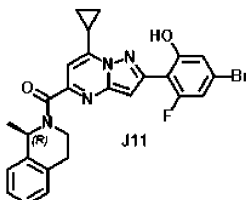
(R)-2-(2-(Аллилокси)-4-бром-6-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Смесь J9 (7,96 г; 17,8 ммоль), LiOH H₂O (4,12 г; 98,1 ммоль), THF (80 мл) и H₂O (23 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 дней. К смеси добавляли EtOAc и 10% водн. KHSO₄ и проводили экстракцию. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением 6,57 г промежуточного соединения, представляющего собой кислоту, в виде желтого твердого вещества. Кислоту (6,57 г; 15,2 ммоль), 1R-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (2,59 г; 17,6 ммоль) и DiPEA (13 мл; 76 ммоль) в DCM (77 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли (5 мин.) T3P (22,6 мл; 37,9 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при к.т. в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc. Проводили экстракцию. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением промежуточного соединения J10 в виде коричневой пены (9,0 г, колич.).

Промежуточное соединение J11.

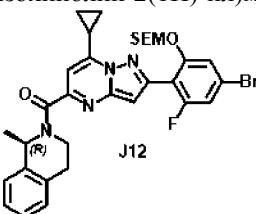
(R)-(2-(4-Бром-2-фтор-6-гидроксифенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Смесь соединения J10 (5 г; 8,91 ммоль), катализатора Уилкинсона (824 мг; 0,89 ммоль), DBU (1,33 мл; 8,91 ммоль) и EtOH (60 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, GraceResolv® 220 г, сухая загрузка (Celite®) подвижная фаза гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30) с получением 2 г промежуточного соединения J11 в виде коричневого твердого вещества и двух неочищенных фракций (3 и 2,4 г). Первую неочищенную фракцию (3 г) очищали с помощью LC с обращенной фазой (неподвижная фаза: C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 300 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), подвижная фаза: градиент: 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли, MeCN выпаривали in vacuo, добавляли воду и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 700 мг промежуточного соединения J11 в виде коричневого масла. Вторую неочищенную фракцию (2,4 г) очищали с помощью LC с обращенной фазой (неподвижная фаза: C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 300 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), подвижная фаза: градиент: 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN, от 50:50 до 0:100). Фракции, содержащие продукт, объединяли, MeCN выпаривали in vacuo, добавляли воду и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 1 г промежуточного соединения J11 в виде коричневой пены (общий выход 80%, 3,7 г).

Промежуточное соединение J12.

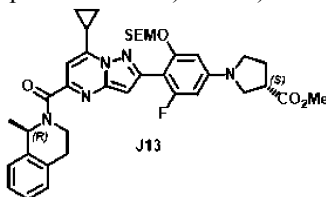
(R)-(2-(4-Бром-2-фтор-6-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Смесь соединения J11 (2,7 г; 5,18 ммоль) и 60% NaH в минеральном масле (311 мг; 7,77 ммоль) в DMF (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Медленно добавляли SEMCl (1,83 мл; 10,4 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Проводили экстракцию с помощью EtOAc и воды. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали (MgSO₄), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100/0 до 70/30) с получением промежуточного соединения J12 в виде бесцветного масла (2,3 г, 68%).

Промежуточное соединение J13.

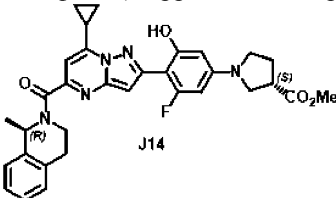
Метил-(S)-1-(4-(7-циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фтор-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)фенил)пирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку загружали соединение J12 (800 мг; 1,23 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (238 мг; 1,44 ммоль), Cs₂CO₃ (1,17 г; 3,59 ммоль) и диоксан (13 мл) и ее продували с помощью N₂. Добавляли XantPhos (69 мг; 0,12 ммоль) и смесь снова продували с помощью N₂, затем добавляли Pd(OAc)₂ (27 мг; 0,12 ммоль). Реакционную смесь продували с помощью N₂ и нагревали при 100°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, добавляли воду и EtOAc и проводили экстракцию. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 24 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50) с получением промежуточного соединения J13 в виде желтой пены (578 мг, 67%).

Промежуточное соединение J14.

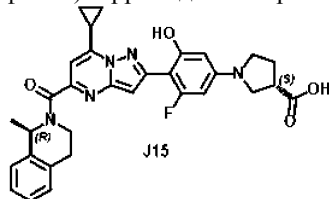
Метил-(S)-1-(4-(7-циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксилат



Смесь соединения J13 (2,5 г; 3,57 ммоль), AcOH (30 мл), THF (10 мл) и H₂O (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли водн. NaHCO₃ и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄), фильтровали, выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 220 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100/0 до 50/50) с получением промежуточного соединения J14 в виде желтого твердого вещества (1,56 г, 77%).

Промежуточное соединение J15.

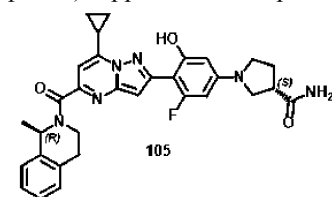
(S)-1-(4-(7-Циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь соединения J14 (600 мг; 1,05 ммоль), LiOH H₂O (243 мг; 5,80 ммоль), THF (5 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при к.т. в течение 18 ч. К смеси добавляли EtOAc и 10% водн. KHSO₄ и проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением промежуточного соединения J15 в виде желтого твердого вещества (550 мг, 94%).

Соединение 105.

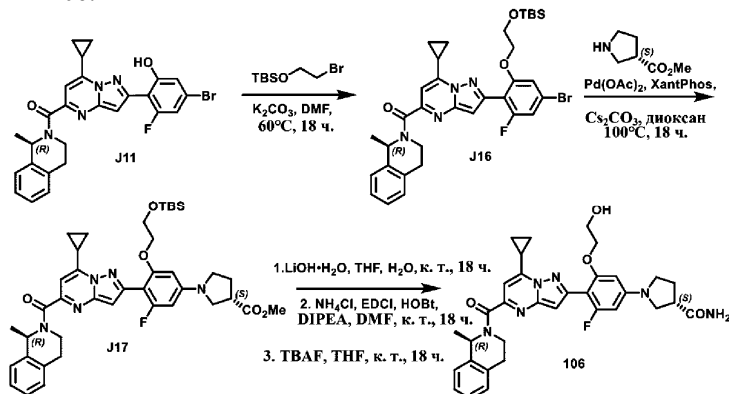
(S)-1-(4-(7-Циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-3-фтор-5-гидроксифенил)пирролидин-3-карбоксамид



Смесь соединения J15 (250 мг; 0,45 ммоль), хлорид аммония (48 мг; 0,90 ммоль), EDCI (140 мг; 0,90 ммоль) и HOBT H₂O (138 мг; 0,90 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли DiPEA (0,39 мл; 2,25 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. К смеси добавляли EtOAc и солевой раствор и проводили экстракцию. Объединенные органические слои промывали соле-

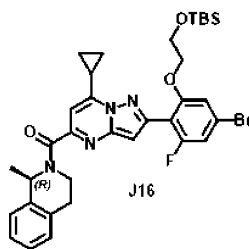
вым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали и очищали с помощью LC с обращенной фазой (неподвижная фаза: C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (C18), подвижная фаза: градиент: 0,2% водн. $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{MeCN}$, от 65:35 до 25:75). Выпаривали MeCN , добавляли EtOAc и проводили экстракцию. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, выпаривали и 3 раза выпаривали совместно с EtOAc с получением соединения 105 в виде желтого твердого вещества (140 мг, 56%).

Синтез соединения 106.



Промежуточное соединение J16.

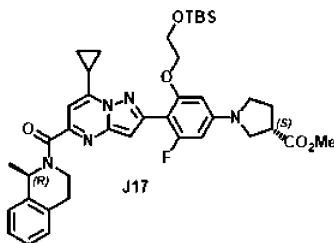
(R)-(2-(4-Бром-2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-6-фторфенил)-7-циклопропилпиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Смесь соединения J11 (226 мг; 0,43 ммоль), (2-бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилана (93 мкл; 0,43 ммоль) и K_2CO_3 (189 мг; 1,37 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли EtOAc и воду и проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 120 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc , от 100/0 до 70/30) с получением промежуточного соединения J16 в виде бесцветного масла (243 мг, 82%).

Промежуточное соединение J17.

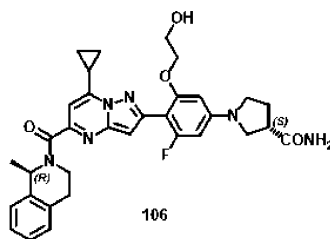
Метил-(S)-1-(3-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-4-(7-циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-5-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат



В закрытую пробирку загружали соединение J16 (243 мг; 0,36 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид (59 мг; 0,36 ммоль), Cs_2CO_3 (349 мг; 1,1 ммоль) в диоксане (4 мл) и ее продували с помощью N_2 . Добавляли XantPhos (21 мг; 0,036 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (8 мг; 0,036 ммоль) и смесь снова продували с помощью N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. К смеси добавляли EtOAc и воду. Проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали (MgSO_4), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: гептан/ EtOAc , от 100/0 до 40/60) с получением промежуточного соединения J17 в виде желтой пены (188 мг, 72%).

Соединение 106.

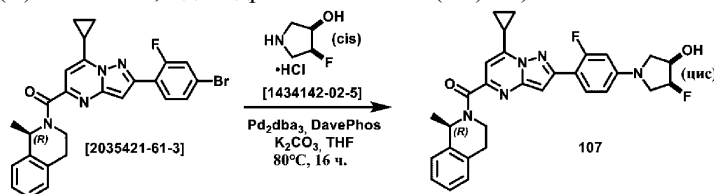
(S)-1-(4-(7-Циклопропил-5-((R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-3-фтор-5-(2-гидроксиэтокси)фенил)пирролидин-3-карбоксамид



К раствору соединения J16 (188 мг; 0,26 ммоль) в THF (7 мл) и H₂O (3 мл) добавляли LiOH·H₂O (58 мг; 1,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO₄ до обеспечения pH 6 и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 190 мг желтого твердого вещества. К данному твердому веществу добавляли NH₄Cl (28 мг; 0,52 ммоль), EDCI·HCl (80 мг; 0,418 ммоль) и HOBT·H₂O (79 мг; 0,52 ммоль) в DMF (4 мл). Затем медленно добавляли DIPEA (222 мкл; 1,3 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой промывали солевым раствором (3×), высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением 182 мг желтого твердого вещества. Добавляли 1 М TBAF в THF (0,255 мл; 0,255 ммоль) и THF (2 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Добавляли солевой раствор и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой высушивали (MgSO₄), выпаривали и очищали с помощью препаративной LC (C18 с зернами сферической формы 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, градиент подвижной фазы 0,2% водн. NH₄HCO₃/MeCN, от 95:05 до 30:70); фракцию, содержащую продукт, концентрировали, добавляли EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой высушивали (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением соединения I06 в виде желтого твердого вещества (82 мг, 54%).

Соединение 107.

(7-Циклопропил-2-(2-фтор-4-(цис-3-фтор-4-гидрокси-2-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2(1H)-ил)фенил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-ил)-((R)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



В закрытой пробирке дегазировали смесь (1R)-2-[2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-пиразоло[1,5-a]пиримидин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [2035421-61-3] (200 мг; 0,396 ммоль), цис-4-фторпирролидин-3-ола гидрохлорида [1434142-02-5] (79 мг; 0,56 ммоль) и K₂CO₃ (219 мг; 1,58 ммоль) в THF (4,7 мл) с помощью N₂ в течение 10 мин. Добавляли DavePhos (16 мг; 0,040 ммоль) и Pd₂dba₃ (36 мг; 0,040 ммоль) и реакционную смесь продували с помощью N₂. Смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли воду и EtOAc и проводили экстракцию. Органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной LC (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 12 г GraceResolv®, градиент подвижной фазы: DCM/MeOH, от 100/00 до 97/3). Фракцию, содержащую продукт, объединяли и выпаривали до сухого состояния. Остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart® C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 40% водн. NH₄HCO₃ (0,2%), 60% MeCN до 10% водн. NH₄HCO₃ (0,2%), 90% MeCN) с получением 102 мг желтой смолы, которую поглощали смесью EtOAc и гептана, выпаривали in vacuo с получением 100 мг желтой пены. Твердое вещество снова очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (неподвижная фаза: YMC-actus Triart® C18 10 мкм, 30×150 мм, подвижная фаза: градиент от 40% водн. NH₄HCO₃ (0,2%), 60% MeCN до 10% водн. NH₄HCO₃ (0,2%), 90% MeCN). Фракции, содержащие продукт, собирали и выпаривали. Остаток поглощали с помощью MeCN (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали с получением соединения I07 в виде рассыпчатого желтого твердого вещества (39 мг, 19%).

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 ($\delta=0$ 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(ы) взаимодействия J указана(ы) в герцах (Гц).

Соединение 1.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,03 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,25 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,53-6,61 (m, 2H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,34-3,53 (m, 3H), 2,83-3,07 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,03 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,10-7,25 (m, 3H), 7,07 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,53-6,61 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,34-3,53 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,83-3,07 (m, 3H), 2,34-2,46 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 2.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 16,31 (br s, 1H), 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,97 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 3,77-3,87 (m, 2H), 3,60 (dd, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 3,42-3,54 (m, 3H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,44-2,57 (m, 1H, частично перекрыт пиком DMSO), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 16,31 (br s, 1H), 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,1 Гц, 1H), 3,97 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,60 (dd, J=9,9, 6,8 Гц, 1H), 3,42-3,54 (m, 3H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,44-2,57 (m, 1H, частично перекрыт пиком DMSO), 2,25-2,35 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Соединение 3.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 16,34 (br s, 1H), 8,03 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,98 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 3,77-3,88 (m, 2H), 3,60 (dd, J=9,6, 6,6 Гц, 1H), 3,41-3,55 (m, 3H), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=15,7 Гц, 1H), 2,39-2,50 (m, 1H, перекрыт пиком растворителя), 2,23-2,36 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 16,34 (br s, 1H), 8,03 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 3,98 (quin, J=7,2 Гц, 1H), 3,77-3,88 (m, 1H), 3,60 (dd, J=9,6, 6,6 Гц, 1H), 3,41-3,55 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,39-2,50 (m, 1H, перекрыт пиком растворителя), 2,23-2,36 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Соединение 4.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,43 (br s, 1H), 8,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,60 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 3,38-3,56 (m, 4H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,62-2,74 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 12,43 (br s, 1H), 8,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,56 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 3,60 (quin, J=7,1 Гц, 1H), 3,38-3,56 (m, 3H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,19-2,27 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 5.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7, 1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=13,9, 1,5 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,61 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,54 (d, J=6,1 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J=14,2, 4,04 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,29-3,37 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H),

2,29 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,51 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=13,9, 1,5 Гц, 1H), 4,93 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,61 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,54 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4,50-4,58 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,29-3,37 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,29 (t, J=6,8 Гц, 2H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 6.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,26 (q, J=13,1 Гц, 4H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,38-3,50 (m, 3H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,28-2,33 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 4,95 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,26 (q, J=13,1 Гц, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,38-3,50 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,84-3,05 (m, 3H), 2,28-2,33 (m, 2H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,29-1,21 (m, 2H).

Соединение 7.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,55 (br dd, J=10,1, 6,1 Гц, 1H), 3,34-3,50 (m, 3H), 3,14 (br dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,34-4,42 (m, 1H), 3,55 (br dd, J=10,1, 6,1 Гц, 1H), 3,34-3,50 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,14 (br dd, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,19-1,30 (m, 2H).

Соединение 8.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 2H), 6,94 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,5, 1,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=9,9, 6,5 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 3H), 3,14 (dd, J=10,1, 4,1 Гц, 1H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,06-7,09 (m, 1H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,5, 1,9 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,56 (dd, J=9,9, 6,5 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,14 (dd, J=10,1, 4,1 Гц, 1H), 2,85-3,05 (m, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 9.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=12,9, 2,8 Гц, 1H), 3,51-3,60 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,34-3,51 (m, 3H), 3,16 (br dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,87-2,02 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,55 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,34-3,51 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,16 (br dd, J=9,6, 4,6 Гц, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,87-2,02 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Соединение 10.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,32 (br d,

J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=12,9, 3,8 Гц, 1H), 3,52-3,59 (m, 4H), 3,39-3,51 (m, 3H), 3,13-3,20 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=17,2 Гц, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (br d, J=6,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 3H), 3,39-3,51 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,13-3,20 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 1,53 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Соединение 11.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,94 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,53 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 5,54-5,62 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 2H), 3,32-3,37 (m, 1H), частично перекрыт H₂O), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,94 (br s, 1H), 6,77 (br s, 1H), 6,53 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 4,03-4,13 (m, 1H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,39-3,52 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,82-2,98 (m, 3H), 2,23-2,32 (m, 1H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 3H), 1,30-1,40 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Соединение 12.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=12,5, 3,3 Гц, 1H), 3,63 (br dd, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,33-3,36 (m, 1H), 3,21 (dd, J=9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,83-2,98 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (d, J=6,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,47 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,63 (br dd, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,21 (dd, J=9,9, 5,5 Гц, 1H), 3,02-3,06 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,83-2,98 (m, 2H), 2,23-2,33 (m, 1H), 1,93-2,03 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 13.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 5,01 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 4H), 3,16 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 2,82-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,01 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 3,60 (dt, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,16 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 2,82-3,05 (m, 3H), 2,02-2,11 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Соединение 14.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,4, 1,3 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 5,02 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,42 (br s, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,34-3,51 (m, 4H), 3,16 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,90-6,94 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,4, 1,3 Гц, 1H), 5,02 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,42 (br s, 1H), 3,34-3,51 (m, 3H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,16 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 2,85-

3,07 (m, 3H), 2,00-2,12 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H).

Соединение 15.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 5,54-5,62 (m, 1H), 5,27 (br s, 1H), 3,81 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 3,60 (br dd, J=10,9, 4,3 Гц, 1H), 3,30-3,51 (m, 5H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,52 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 5,27 (br s, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,60 (br dd, J=10,9, 4,3 Гц, 1H), 3,30-3,51 (m, 3H частично перекрыт пиком H₂O), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,64-2,75 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,54 (br d, J=7,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 16.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,7 Гц, 1H), 5,27 (br s, 1H), 3,81 (br dd, J=14,2, 3,5 Гц, 1H), 3,61 (br dd, J=11,1, 4,6 Гц, 1H), 3,34-3,51 (m, 4H), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,54-2,59 (m, 3H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,29-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,55 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,27 (br s, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,61 (br dd, J=11,1, 4,6 Гц, 1H), 3,34-3,51 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,64-2,76 (m, 1H), 2,54-2,59 (m, 3H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,08-2,13 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Соединение 17.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=6,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,70 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,56 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 3,70 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,56 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,39-2,46 (m, 2H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H).

Соединение 18.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,14 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 4,6 Гц, 1H), 3,70 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,32-3,65 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,38-2,46 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,54-6,64 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,14 (quin, J=6,7 Гц, 1H), 3,70 (d, J=7,1 Гц, 2H), 3,32-3,65 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,38-2,46 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 19.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 5H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (dd, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,2, 2,0 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 3,37-3,54 (m, 3H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,35-2,43 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 6H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,57 (dd, J=9,1, 2,0 Гц, 1H), 6,51 (dd, J=14,2, 2,0 Гц, 1H), 4,97 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,89-3,97 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 3,37-3,54 (m, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,35-2,43 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Соединение 20.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,78 (br s, 1H), 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,25 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,99-7,20 (m, 3H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,45-6,55 (m, 2H), 5,52 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 3H), 2,78-3,01 (m, 2H), 2,65 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,29-2,39 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 1,97 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,78 (br s, 1H), 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 6,99-7,20 (m, 4H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,45-6,55 (m, 2H), 4,89 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,45-4,52 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 3,58-3,71 (m, 2H), 3,33-3,46 (m, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 2,78-3,01 (m, 3H), 2,29-2,39 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 1,97 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,23-1,32 (m, 2H), 1,16-1,23 (m, 2H).

Соединение 21.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,65 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,34-3,73 (m, 5H), 2,85-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,64 (d, J=5,1 Гц, 3H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 5H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,08-4,16 (m, 1H), 3,34-3,73 (m, 4H), 3,21-3,31 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,64 (d, J=5,1 Гц, 3H), 2,32-2,41 (m, 2H), 1,55 (br d, J=7,1 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Соединение 22.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=1, 1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52-6,64 (m, 2H), 5,58 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4,23 (quin, J=7,3 Гц, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,71 (br t, J=9,4 Гц, 1H), 3,32-3,60 (m, 5H), 2,90-3,07 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,24-2,45 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,02 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,52-6,64 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=10,1 Гц, 1H), 4,23 (quin, J=7,3 Гц, 1H), 3,71 (br t, J=9,4 Гц, 1H), 3,32-3,60 (m, 4H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,90-3,07 (m, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,24-2,45 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Соединение 23.

Основной ротамер (70%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,75-6,95 (m, 3H), 6,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,5 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,0 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=12,8, 3,0 Гц, 1H), 3,22-3,50 (m, 3H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,75-6,95 (m, 3H), 6,48 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 3,22-3,50 (m, 3H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Соединение 24.

Основной ротамер (70%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 6,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,5 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,1, 3,9 Гц, 1H), 3,21-3,52 (m, 4H), 3,12 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,67-2,76 (m, 1H), 2,17-2,29 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,29-7,40 (m, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,74-6,87 (m, 2H), 6,48 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 3,21-3,52 (m, 4H), 3,12 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,17-2,29 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Соединение 25.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,96-8,03 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 6,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,8 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,2 Гц, 1H), 3,92

(br dd, J=13,6, 4,7 Гц, 1H), 3,34-3,45 (m, 4H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,80-3,01 (m, 2H), 2,75 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,46 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,14 (s, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,96-8,03 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 3H), 6,48 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,70 (br dd, J=12,3, 4,1 Гц, 1H), 3,34-3,45 (m, 3H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,80-3,01 (m, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,50 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,14 (s, 3H).

Соединение 26.

Основной ротамер (70%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,95-8,03 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 2H), 6,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,2 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 3,29-3,46 (m, 3H), 3,16-3,26 (m, 1H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,81-3,00 (m, 2H), 2,75 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,95-8,03 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,86 (m, 3H), 6,48 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,39 (d, J=14,2 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,6, 4,7 Гц, 1H), 3,29-3,46 (m, 4H), 3,12 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 2,81-3,00 (m, 3H), 2,18-2,27 (m, 2H), 1,95-2,03 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).

Соединение 27.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 3,5 Гц, 1H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,13 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 2,83-3,07 (m, 2H), 2,70 (br d, J=21,1 Гц, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 5H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,39-3,50 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 2H), 3,13 (br t, J=9,6 Гц, 1H), 2,83-3,07 (m, 3H), 2,54-2,62 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Соединение 28.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,13 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,86-3,05 (m, 2H), 2,70 (br d, J=20,8 Гц, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 5H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 2,8 Гц, 1H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,13 (t, J=9,6 Гц, 1H), 2,86-3,05 (m, 3H), 2,55-2,63 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Соединение 29.

Основной ротамер (70%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,7, 4,6 Гц, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,09-3,29 (m, 3H), 2,90-3,01 (m, 2H), 2,70 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 2,55-2,62 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Минорный ротамер (30%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,13 (br s, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 6,79-6,81 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,42 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,70 (br dd, J=12,8, 4,6 Гц, 1H), 3,38-3,45 (m, 2H), 3,09-3,29 (m, 3H), 2,90-3,01 (m, 3H), 2,55-2,62 (m, 1H), 1,92-2,00 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Соединение 30.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,93 (br s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 5,55-5,62 (m, 1H), 4,66 (brt, J=9,1 Гц, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 2,85-3,12 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21-1,34 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,93 (br s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 4,92-4,99 (m, 1H), 4,66 (brt, J=9,1 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,41-3,51 (m, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,85-3,12 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 1H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21-1,34 (m, 4H).

Соединение 31.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,3 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,66 (t, J=9,0 Гц, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,56 (dd, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,08 (dd, J=9,8, 6,0 Гц, 1H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,3 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,66 (t, J=9,0 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,86-3,95 (m, 1H), 3,56 (dd, J=9,8, 6,6 Гц, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,08 (dd, J=9,8, 6,0 Гц, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,22-1,28 (m, 2H).

Соединение 32.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 7,02 (br s, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,2, 4,1 Гц, 1H), 3,55 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,84-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,91 (br dd, J=11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (brt, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 4,02-4,11 (m, 1H), 3,55 (t, J=8,5 Гц, 1H), 3,40-3,52 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,84-3,06 (m, 3H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,91 (br dd, J=11,8, 6,5 Гц, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 33.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,56 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 2,86-3,06 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,56 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,86-3,06 (m, 4H), 2,39-2,47 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 34.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 7,02 (br s, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,55 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,91 (br dd, J=11,5, 6,8 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,55 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 2H, частично перекрыт пиком H₂O), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,91 (br dd, J=11,5, 6,8 Гц, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,16 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 35.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,57 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 4H), 2,39-2,48 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H), 1,18 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Соединение 36.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,29-3,32 (m, 1H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,10 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,85-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,6, 3,2 Гц, 1H), 3,46-3,54 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 1H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,22-3,26 (m, 1H), 3,10 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,85-3,05 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 37.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,97-8,03 (m, 2H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,94 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,32-3,54 (m, 5H), 3,04-3,12 (m, 1H), 2,83-3,04 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,62 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,97-8,03 (m, 2H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,32-3,54 (m, 4H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,04-3,12 (m, 1H), 2,83-3,04 (m, 3H), 2,62 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 38.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,94 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,7, 2,1 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,33-3,51 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,89-3,05 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,7, 2,1 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,33-3,51 (m, 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,89-3,05 (m, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 39.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 5H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,52 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,35-3,55 (m, 5H), 3,09-3,19 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 3H), 2,10-2,26 (m, 2H), 1,54 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Соединение 40.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,94 (br s, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,54 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=14,9, 1,8 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,1, 4,0 Гц, 1H), 3,35-3,57 (m, 5H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,94 (br s, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,47 (dd, J=14,9, 1,8 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,2 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,35-3,57 (m, 5H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,11-2,21 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Соединение 41.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (s, 1H), 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,6 Гц, 1H), 7,02 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,54 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,53 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,6, 4,6 Гц, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,81-3,00 (m, 2H), 2,74 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (s, 1H), 7,98 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 6,54 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,48 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,67-4,74 (m, 1H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,33-3,48 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,15-3,26 (m, 1H), 2,81-3,00 (m, 3H), 2,23-2,31 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,29 (m, 2H).

Соединение 42.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,9, 4,7 Гц, 1H), 3,49 (dd, J=9,0, 7,7 Гц, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 1H), 2,82-3,01 (m, 3H), 2,75 (br dd, J=15,9, 2,1 Гц, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,24 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,70 (br dd, J=12,6, 4,4 Гц, 1H), 3,49 (dd, J=9,0, 7,7 Гц, 1H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,21 (td, J=12,3 Гц, 1H), 2,82-3,01 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,24 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 43.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,02 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,92 (br dd, J=13,7, 4,6 Гц, 1H), 3,49 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 1H), 2,83-3,01 (m, 3H), 2,75 (br dd, J=16,1, 2,2 Гц, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,24 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,77-6,86 (m, 3H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,70 (br dd, J=12,9, 4,4 Гц, 1H), 3,49 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,27-3,32 (m, 1H), 3,21 (br td, J=12,2, 4,3 Гц, 1H), 2,83-3,01 (m, 4H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,24 (d, J=7,6 Гц, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 44.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=13,7, 4,9 Гц, 1H), 3,72 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 3H), 3,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,75 (dd, J=16,2, 2,7 Гц, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31 (s,

3H), 1,21-1,29 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,82 (m, 2H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,70 (br dd, J=12,8, 4,3 Гц, 1H), 3,72 (d, J=9,8 Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,21 (td, J=12,3, 4,4 Гц, 1H), 3,12 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,33-2,40 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,21-1,29 (m, 4H).

Соединение 45.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,49 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,92 (dd, J=13,9, 5,3 Гц, 1H), 3,72 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 3H), 3,12 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,81-3,01 (m, 2H), 2,75 (dd, J=16,4, 2,7 Гц, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,22-1,29 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J=5,1 Гц, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,49 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 4,90 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,6, 4,0 Гц, 1H), 3,72 (d, J=10,1 Гц, 1H), 3,33-3,45 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,12 (d, J=10,1 Гц, 1H), 2,81-3,01 (m, 3H), 2,34-2,41 (m, 1H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,49 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,22-1,29 (m, 4H).

Соединение 46.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,38 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,01 (d, J=5,4 Гц, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 1H), 6,52 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,53 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=13,7, 4,9 Гц, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 3H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,09 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,80-3,00 (m, 2H), 2,75 (dd, J=15,9, 2,7 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,29 (d, J=5,0 Гц, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,92-6,95 (m, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H), 6,52 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 4,91 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,71 (br dd, J=12,5, 4,6 Гц, 1H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,36-3,45 (m, 2H), 3,31-3,35 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 1H), 3,09 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,80-3,00 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Соединение 47.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,18-7,26 (m, 2H), 6,91-7,07 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,60 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,83 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,32-3,47 (m, 4H), 3,09 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,83-3,01 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 6,91-7,07 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 4,98 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,55 (dt, J=12,8, 3,7 Гц, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,32-3,47 (m, 3H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,09 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,83-3,01 (m, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 48.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,1, 5,7 Гц, 1H), 6,99-7,09 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,77 (dd, J=14,2, 2,2 Гц, 1H), 6,16 (d, J=6,0 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 3,59 (td, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,41-3,48 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 2H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,74 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,51 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,14 (dd, J=8,5, 6,0 Гц, 1H), 6,99-7,09 (m, 2H), 6,96 (td, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,81-6,85 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,77 (dd, J=14,2, 2,2 Гц, 1H), 6,16 (d, J=6,0 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,54 (dt, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,59 (td, J=8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,24-3,28 (m, 1H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 3H), 2,87-2,94 (m, 2H), 2,28-2,35 (m, 1H), 1,78-1,86 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 49.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,4, 3,8 Гц, 1H), 3,39-3,69 (m, 5H), 2,83-3,13 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (t, J=9,4 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,53 (dd, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 3,39-3,69 (m, 4H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,83-3,13 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,30 (m, 2H).

Соединение 50.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (t, J=9,3 Гц, 1H), 8,00 (q, J=4,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 3H), 2,82-3,11 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,62 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (t, J=9,3 Гц, 1H), 8,00 (q, J=4,4 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,40-3,53 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,82-3,11 (m, 4H), 2,62 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 51.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (br s, 1H), 8,38 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,56 (br dd, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=14,0, 3,9 Гц, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,24-1,37 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,99 (br s, 1H), 8,38 (t, J=9,3 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,92-6,98 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,56 (br dd, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,58-3,64 (m, 1H), 3,42-3,57 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,13-2,22 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,24-1,37 (m, 4H).

Соединение 52.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (d, J=11,1 Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,95-7,27 (m, 5H), 6,84 (s, 1H), 6,45 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,4, 4,0 Гц, 1H), 3,40-3,73 (m, 5H), 2,85-3,13 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,2 Гц, 1H), 2,03-2,25 (m, 2H), 1,48-1,54 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (d, J=11,1 Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 6,95-7,27 (m, 6H), 6,81 (s, 1H), 6,45 (br d, J=14,2 Гц, 1H), 4,95 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,50-4,61 (m, 1H), 3,40-3,73 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,85-3,13 (m, 4H), 2,03-2,25 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Соединение 53.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,00 (q, J=4,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,95-7,00 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,45 (d, J=14,2 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 3H), 2,85-3,11 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,62 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,03-2,23 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (d, J=11,1 Гц, 1H), 8,00 (q, J=4,6 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,95-7,00 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,45 (d, J=14,2 Гц, 1H), 4,91-4,99 (m, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 3,56-3,73 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 2,85-3,11 (m, 4H), 2,62 (d, J=4,6 Гц, 3H), 2,03-2,23 (m, 2H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Соединение 54.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (br s, 1H), 8,85 (d, J=11,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,99 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,48 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,86-3,05 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,3 Гц, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 11,97 (br s, 1H), 8,84 (d, J=11,4 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,98 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,48 (br d, J=13,9 Гц, 1H), 4,95 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,59-3,65 (m, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,86-3,05 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H).

Соединение 55.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 (dd, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (dd, J=13,6, 7,6 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 3H), 2,83-3,07 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,81 (dd, J=14,5, 6,9 Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,6 Гц, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (dd, J=13,6, 7,6 Гц, 1H), 4,95 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,54 (br dd, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,59-3,66 (m, 1H), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,83-3,07 (m, 4H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 56.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,28-8,31 (m, 2H), 7,91 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,51 (br s, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,09-7,27 (m, 3H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (br dd, J=14,0, 4,3 Гц, 1H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,76 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,24-8,28 (m, 2H), 7,91 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,61-7,68 (m, 3H), 7,51 (br s, 1H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 4H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,14 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,27-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 57.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,39 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,94 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,09-7,42 (m, 8H), 6,98-7,05 (m, 1H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,97 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,75 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (d, J=8,8 Гц, 2H), 7,94 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 6H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,12 (q, J=6,0 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=13,2, 3,8 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,26-3,32 (m, 1H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 58.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,23 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,91 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 2H), 7,08-7,27 (m, 3H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,98 (br dd, J=13,1, 3,6 Гц, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,02-3,18 (m, 2H), 2,75 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 (br d, J=7,9 Гц, 2H), 7,91 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,31-7,40 (m, 1H), 7,08-7,27 (m, 4H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,51 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,13 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 3,45-3,57 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,02-3,18 (m, 1H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,41-2,47 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,60 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 59.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,34 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,92 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08-7,26 (m, 3H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,50

(br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,95-4,01 (m, 1H), 3,46-3,59 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,75 (br d, J=17,0 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (d, J=8,5 Гц, 2H), 7,92 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,69-7,74 (m, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,08-7,26 (m, 4H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,00 (br s, 1H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,13 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,46-3,59 (m, 1H), 3,27-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,60 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 60.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,34-8,44 (m, 2H), 7,92 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08-7,27 (m, 3H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,98 (br dd, J=13,4, 3,9 Гц, 1H), 3,47-3,57 (m, 2H), 3,27-3,45 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,75 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,34-8,44 (m, 2H), 7,92 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,45-7,54 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,08-7,27 (m, 4H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 6,50 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 5,13 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=12,8, 4,9 Гц, 1H), 3,47-3,57 (m, 1H), 3,27-3,45 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 61.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,49 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,98-8,05 (m, 2H), 7,91 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,07-7,27 (m, 4H), 6,98 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 5,64 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,00 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,46-3,58 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 3H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,76 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,46 (d, J=8,2 Гц, 2H), 7,98-8,05 (m, 2H), 7,91 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,42-7,51 (m, 2H), 7,07-7,27 (m, 5H), 6,98 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 5,15 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,59 (br dd, J=13,1, 4,6 Гц, 1H), 3,46-3,58 (m, 1H), 3,27-3,44 (m, 3H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 62.

Основной ротамер.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (d, J=8,2 Гц, 2H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,34 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,27 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,63 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,99 (br dd, J=13,1, 3,9 Гц, 1H), 3,46-3,57 (m, 2H), 3,28-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,75 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Минорный ротамер.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 8,09-8,14 (m, 2H), 7,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,43-7,53 (m, 2H), 7,07-7,27 (m, 5H), 7,00 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,11-5,17 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 2H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,61 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 63.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84-8,91 (m, 2H), 8,28 (br d, J=5,4 Гц, 2H), 7,93 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,34 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,64 (q, J=6,1 Гц, 1H), 3,95-4,02 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 3H), 2,75 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,56 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,84-8,91 (m, 2H), 8,25 (br d, J=5,7 Гц, 2H), 7,93 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,49-7,58 (m, 2H), 7,06-7,27 (m, 5H), 7,00 (br s, 1H), 6,51 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (br d, J=14,5 Гц, 1H), 5,10-5,17 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 3,47-3,58 (m, 2H), 3,36-3,44 (m, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,85-3,00 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,61 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 64.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,68 (s, 2H), 9,34-9,46 (m, 1H), 7,90 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,95-7,37 (m, 6H), 6,52 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,59-5,68 (m, 1H),

3,96 (br d, J=9,6 Гц, 1H), 3,45-3,66 (m, 2H), 3,33-3,44 (m, 3H), 3,01-3,20 (m, 2H), 2,75 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,04-2,26 (m, 2H), 1,56 (br d, J=6,1 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,65 (s, 2H), 9,34-9,46 (m, 1H), 7,90 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (br s, 1H), 6,95-7,37 (m, 6H), 6,52 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,08-5,16 (m, 1H), 4,60 (br d, J=11,1 Гц, 1H), 3,45-3,66 (m, 1H), 3,33-3,44 (m, 3H), 3,01-3,20 (m, 2H), 2,84-3,01 (m, 2H), 2,04-2,26 (m, 2H), 1,61 (br d, J=6,1 Гц, 3H).

Соединение 65.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,41 (m, 2H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,31-6,41 (m, 2H), 5,58 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,04 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J=13,1, 3,5 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=7,3, 5,9 Гц, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,44-2,48 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,52 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,41 (m, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,91-6,96 (m, 1H), 6,85 (br s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,31-6,41 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,04 (t, J=7,8 Гц, 2H), 3,59 (dd, J=7,3, 5,9 Гц, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 4H), 2,44-2,48 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 66.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,94 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,34 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,03 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=7,4, 5,8 Гц, 2H), 3,42-3,50 (m, 1H), 2,81-3,05 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,7 Гц, 1H), 2,58 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,81-7,85 (m, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,37 (dd, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 6,34 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,03 (t, J=7,7 Гц, 2H), 3,59 (dd, J=1,8, 5,8 Гц, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,81-3,05 (m, 4H), 2,58 (d, J=4,4 Гц, 3H), 2,47-2,49 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 67.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,70 (d, J=6,3 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,16 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J=13,2, 4,1 Гц, 1H), 3,63 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 2H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,36 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (br t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,33-6,43 (m, 2H), 5,70 (d, J=6,3 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,58-4,65 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 4,16 (t, J=7,3 Гц, 2H), 3,63 (dd, J=7,9, 4,7 Гц, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,36 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 68.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,92 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=12,9 Гц, 2H), 3,82 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,97-3,05 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,62 (br qd, J=12,2, 3,6 Гц, 2H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,24-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,95-6,99 (m, 1H), 6,92 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,88 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 6,80 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=12,9 Гц, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,91-2,97 (m, 2H), 2,79-2,91 (m, 3H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,76-1,83 (m, 2H), 1,62 (br qd, J=12,2, 3,6 Гц, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,24-1,30 (m, 2H).

Соединение 69.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,86-7,00 (m, 4H), 6,83 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,41-3,52 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 3H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,72 (br d, J=16,3 Гц, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H),

1,85-1,93 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,86-7,00 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=1 1,6, 3,9 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=13,0 Гц, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 4H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 1,85-1,93 (m, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 70.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,05-7,25 (m, 3H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,90 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=15,4, 1,9 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 3H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,98-3,05 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 1H), 2,81 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,74 (br d, J=11,7 Гц, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,27 (br s, 1H), 7,05-7,25 (m, 4H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,90 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,85 (dd, J=15,4, 1,9 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=13,1, 3,3 Гц, 1H), 3,79-3,89 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,86-2,98 (m, 3H), 2,81 (t, J=11,7 Гц, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,85-1,95 (m, 1H), 1,74 (br d, J=11,7 Гц, 2H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 4H).

Соединение 71.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,72-3,86 (m, 3H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,3 Гц, 1H), 2,63 (dd, J=12,1, 10,5 Гц, 1H), 1,92-2,14 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,24-1,30 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,9 Гц, 1H), 7,34 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,9 Гц, 1H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 3,72-3,86 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,82-3,07 (m, 4H), 2,63 (dd, J=12,1, 10,5 Гц, 1H), 1,92-2,14 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,24-1,30 (m, 2H), 1,12-1,23 (m, 2H).

Соединение 72.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 3H), 6,85-7,00 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,89 (d, J=12,3 Гц, 2H), 3,82 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,46 (br t, J=11,2 Гц, 1H), 2,79-3,06 (m, 4H), 2,72 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,58 (d, J=4,1 Гц, 3H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,52 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,5 Гц, 1H), 7,76 (br d, J=3,8 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 4H), 6,85-7,00 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,3 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=9,8 Гц, 1H), 3,89 (d, J=12,3 Гц, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 5H), 2,58 (d, J=4,1 Гц, 3H), 2,29-2,38 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Соединение 73.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,85-7,00 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,78-3,92 (m, 3H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 3H), 2,67-2,75 (m, 2H), 2,60 (br d, J=4,1 Гц, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,85 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (br d, J=4,4 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 3H), 6,85-7,00 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 4,97 (q, J=6,0 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 3,78-3,92 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,79-3,06 (m, 4H), 2,67-2,75 (m, 1H), 2,60 (br d, J=4,1 Гц, 3H), 2,35-2,45 (m, 1H), 1,85 (br d, J=10,7 Гц, 1H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,23-1,30 (m, 2H).

Соединение 74.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m,

3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,91 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,86 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,72 (d, J=4,1 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=12,9, 4,1 Гц, 1H), 3,65-3,73 (m, 3H), 3,43-3,50 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 4H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 7,06-7,26 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,91 (br d, J=9,1 Гц, 1H), 6,86 (br d, J=15,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,72 (d, J=4,1 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,3, 3,2 Гц, 1H), 3,65-3,73 (m, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 5H), 1,79-1,86 (m, 2H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,41-1,50 (m, 2H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 75.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,82 (br dd, J=15,3, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,87 (d, J=4,4 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,71 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 3,55-3,66 (m, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,69-2,76 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=9,0 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,88 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,82 (br dd, J=15,3, 1,4 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,87 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,1, 4,3 Гц, 1H), 3,71 (br d, J=12,6 Гц, 1H), 3,55-3,66 (m, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 4H), 2,69-2,76 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,28-1,41 (m, 4H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 76.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,76 (br s, 1H), 8,02 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,55 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=13,6, 4,5 Гц, 1H), 3,64 (dd, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 1H), 3,28-3,31 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,76 (br s, 1H), 8,02 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 7,05-7,09 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,55 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 6,49 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,49-4,59 (m, 2H), 3,64 (dd, J=10,2, 6,8 Гц, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,21-3,28 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 3H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 77.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 6,94 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,49 (br dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 5,23 (br s, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 2H), 2,83-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,15-7,20 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,49 (br dd, J=14,5, 1,6 Гц, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,3, 3,8 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,41-3,51 (m, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,83-3,06 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,06-2,13 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 78.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,94 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 5,23 (br s, 1H), 3,81 (br dd, J=14,3, 4,3 Гц, 1H), 3,60 (dd, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 4H), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,49 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,60 (dd, J=11,5, 4,6 Гц, 1H), 3,33-3,50 (m, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H).

Соединение 79.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,26 (m, 3H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,93 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,77-3,86 (m, 1H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 4H), 2,68-3,15 (m, 6H), 2,02-2,21 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,08 (br d, J=7,2 Гц, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 6,93 (br d, J=8,6 Гц, 1H), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 3,91-4,01 (m, 1H), 3,17-3,32 (m, 4H), 2,68-3,15 (m, 7H), 2,02-2,21 (m, 2H), 1,55 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 80.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,20 (quin, J=6,5 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=9,8, 5,4, 1,3 Гц, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (ddd, J=12,9, 5,7, 1,9 Гц, 1H), 4,20 (quin, J=6,5 Гц, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,86-3,08 (m, 4H), 2,27-2,35 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 81.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,25 (m, 3H), 6,87-6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (dd, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,2, 4,1 Гц, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,21-3,30 (m, 1H), 2,82-3,05 (m, 2H), 2,68-2,75 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,22 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,06-7,25 (m, 4H), 6,87-6,98 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,53 (dd, J=9,0, 1,7 Гц, 1H), 6,44 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 4,97 (q, J=7,1 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 4,01-4,08 (m, 1H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 2,82-3,05 (m, 3H), 2,68-2,75 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,29-1,37 (m, 2H), 1,25-1,29 (m, 2H), 1,22 (br d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 82.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 6,87-6,96 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=15,0, 1,7 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,82 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,28-3,35 (m, 1H, перекрыт пиком H₂O), 2,82-3,06 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,44 (dd, J=15,0, 1,7 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,8, 3,6 Гц, 1H), 4,00-4,08 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,28-3,35 (m, 1H, перекрыт пиком H₂O), 3,21-3,27 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 3H), 2,68-2,76 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,25-1,30 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 83.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,93 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,20 (quin, J=6,5 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,00 (dt, J=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,06-7,09 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 4,20 (quin, J=6,5 Гц, 1H),

3,41-3,50 (m, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,17-3,25 (m, 1H), 2,86-3,07 (m, 4H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,00 (dt, J=12,6, 6,6 Гц, 1H), 1,55 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 2H), 1,02 (d, J=6,3 Гц, 3H).

Соединение 84.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,89 (d, J=4,0 Гц, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 8,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,34 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,55 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=14,6, 1,7 Гц, 1H), 5,64 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,07 (br dd, J=13,0, 4,2 Гц, 1H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,77 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,30 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,86 (br d, J=4,3 Гц, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H), 8,05 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,06-7,27 (m, 5H), 7,02 (br s, 1H), 6,55 (dd, J=8,9, 1,8 Гц, 1H), 6,48 (dd, J=14,6, 1,7 Гц, 1H), 5,17 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,57-4,64 (m, 1H), 3,55-3,59 (m, 1H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,00-3,14 (m, 1H), 2,93-3,00 (m, 1H), 2,84-2,91 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,61 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 85.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,5 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6,46-6,72 (m, 2H), 5,58 (q, J=7,0 Гц, 1H), 5,21 (br s, 1H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,81-3,07 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,5 Гц, 1H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (br t, J=9,3 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,08 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,58 (br d, J=8,3 Гц, 1H), 6,46-6,72 (m, 2H), 5,21 (br s, 1H), 4,96 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,51-4,58 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,52-3,59 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,81-3,07 (m, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,55 (br d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,39 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 2H).

Соединение 86 Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,25 (m, 3H), 7,01 (br s, 1H), 6,82 (d, J=12,0 Гц, 2H), 6,00 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,82 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,07 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,52 (br s, 1H), 7,09-7,21 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,80 (d, J=22,1 Гц, 2H), 6,00 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=13,1, 3,0 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,62-3,70 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,07 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,04-2,14 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,35 (m, 4H).

Соединение 87.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,25 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,58 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,80 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,64 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,50 (dd, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 3,37-3,48 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,71 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,23-1,34 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (br s, 1H), 7,07-7,25 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,96 (q, J=6,1 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=11,7, 4,4 Гц, 1H), 4,26-4,33 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,64 (br t, J=9,1 Гц, 1H), 3,53-3,61 (m, 1H), 3,50 (dd, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,23-1,34 (m, 4H).

Соединение 88.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,26 (m, 4H), 7,01 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,9 Гц, 1H), 3,80 (br dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Гц, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (d, J=5,7 Гц, 1H), 7,53 (br s, 1H), 7,04-7,26 (m, 5H), 7,01 (br s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,96 (q, J=7,0 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=10,7, 7,9 Гц, 1H), 3,58-3,69 (m, 2H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 2,19-2,28 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,38 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 89.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,25 (m, 3H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,30 (dd, J=13,6, 1,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,84 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,44-3,51 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 1H), 3,07 (quin, J=7,8 Гц, 1H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,22-1,34 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,50 (br s, 1H), 7,10-7,25 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,81 (d, J=2,2 Гц, 1H), 6,36 (br s, 1H), 6,30 (dd, J=13,6, 1,9 Гц, 1H), 4,99 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (br dd, J=12,8, 3,3 Гц, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,23-3,31 (m, 2H), 3,07 (quin, J=7,8 Гц, 1H), 2,96-3,04 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,22-1,34 (m, 4H).

Соединение 90.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,35 (s, 1H), 8,85 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8,68-8,73 (m, 1H), 7,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,34 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,06-7,27 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 5,64 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,96 (br dd, J=13,9, 4,7 Гц, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 3H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 2H), 2,76 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,31 (s, 1H), 8,84 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,65-8,70 (m, 1H), 7,90 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,06-7,27 (m, 5H), 7,00 (br s, 1H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 5,12 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 4H, частично перекрыт пиком H₂O), 3,03-3,12 (m, 1H), 2,84-2,99 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,62 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Соединение 91.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,25 (m, 3H), 7,03-7,09 (m, 1H), 6,95 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,36-6,43 (m, 2H), 5,58 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,91 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,81 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,43-3,51 (m, 2H), 2,83-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 1,52 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,14-7,25 (m, 2H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,03-7,09 (m, 2H), 6,94 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,36-6,43 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,05 (t, J=8,0 Гц, 2H), 3,91 (t, J=6,8 Гц, 2H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-3,05 (m, 3H), 1,55 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,30-1,37 (m, 2H), 1,22-1,30 (m, 2H).

Соединение 92.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,1 Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 3H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,41 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,16 (t, J=8,3 Гц, 2H), 3,80 (br dd, J=13,8, 3,8 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 3,41-3,51 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 3H), 2,71 (br d, J=16,6 Гц, 1H), 2,43-2,47 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,52 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7,38 (br s, 1H), 7,05-7,26 (m, 4H), 6,92-6,96 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,41 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 4,95 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,51-4,59 (m, 1H), 4,16 (t, J=8,3 Гц, 2H), 3,73 (dd, J=8,4, 5,8 Гц, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 2,85-3,07 (m, 4H), 2,43-2,47 (m, 2H, частично перекрыт пиком DMSO), 1,55 (br d, J=6,7 Гц, 3H), 1,30-1,38 (m, 2H), 1,20-1,29 (m, 2H).

Соединение 93.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,10-7,28 (m, 3H), 6,89-6,98 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 6,40 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 5,54-5,63 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 1H), 3,19-3,66 (m, 6H), 2,68-3,06 (m, 4H), 2,01-2,16 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,6 Гц, 1H), 7,10-7,28 (m, 3H), 7,07 (br d, J=7,5 Гц, 1H),

6,89-6,98 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,49 (br d, J=9,4 Гц, 1H), 6,40 (br d, J=14,7 Гц, 1H), 4,91-5,00 (m, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 3,19-3,66 (m, 6H), 2,68-3,06 (m, 4H), 2,01-2,16 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Соединение 94.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,10-7,26 (m, 3H), 6,87-7,00 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8_{ry}, 1H), 3,81 (br dd, J=14,0, 4,2 Гц, 1H), 3,31-3,60 (m, 7H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,68-3,14 (m, 4H), 2,03-2,21 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 1H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,17-1,43 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,10-7,26 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,5 Гц, 1H), 6,87-7,00 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (br d, J=8,7 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,9 Гц, 1H), 4,96 (d, J=6,6 Гц, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 3,31-3,60 (m, 7H), 3,06-3,15 (m, 1H), 2,68-3,14 (m, 4H), 2,03-2,21 (m, 1H), 1,78-1,95 (m, 1H), 1,45-1,60 (m, 3H), 1,17-1,43 (m, 4H).

Соединение 95.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,04-7,27 (m, 3H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 1H), 6,48 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=14,7, 1,4 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 4,89-5,01 (m, 2H), 4,18 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 3,82 (br dd, J=13,4, 3,9 Гц, 1H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,18 (br dd, J=9,8, 3,8 Гц, 2H), 2,81-3,05 (m, 2H), 2,65-2,78 (m, 1H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,04-7,27 (m, 4H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,70-6,88 (m, 1H), 6,48 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,40 (dd, J=14,7, 1,4 Гц, 1H), 4,89-5,01 (m, 3H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 4,18 (br d, J=3,5 Гц, 2H), 3,40-3,55 (m, 2H), 3,23-3,28 (m, 1H), 3,18 (br dd, J=9,8, 3,8 Гц, 2H), 2,81-3,05 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Соединение 96.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,07-7,25 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 5,31 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 3H), 3,26-3,41 (m, 4H), 3,20 (d, J=10,7 Гц, 1H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,5 Гц, 1H), 7,07-7,25 (m, 4H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,76-6,82 (m, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,45 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,31 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,96 (d, J=6,9 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,78-3,85 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,26-3,41 (m, 5H), 3,20 (d, J=10,7 Гц, 1H), 2,84-3,05 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,21-1,37 (m, 4H).

Соединение 97.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,24 (m, 3H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,15 (d, J=5,4 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 4H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 1H), 2,84-3,05 (m, 2H), 2,72 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,06-7,24 (m, 4H), 6,95-6,98 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,15 (d, J=5,4 Гц, 1H), 4,97 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,36-4,43 (m, 1H), 3,71-3,84 (m, 3H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,23-3,28 (m, 1H), 2,84-3,05 (m, 3H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Соединение 98.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,07-7,24 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,55 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,87-4,93 (m, 2H), 4,83 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,06 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,43-3,61 (m, 4H), 3,38 (dt, J=11,7, 6,7 Гц, 1H), 2,84-3,07 (m, 3H), 2,72 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,07-7,24 (m, 3H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,75-6,81 (m, 1H), 6,55 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,49 (dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 4,98 (br d, J=6,6 Гц, 1H), 4,87-4,93 (m, 2H), 4,83 (d, J=3,8 Гц, 1H), 4,52-4,57 (m, 1H), 4,35-4,41 (m, 1H), 4,06 (t, J=3,9 Гц, 1H), 3,43-3,61 (m, 3H), 3,38 (dt, J=11,7, 6,7 Гц, 1H), 3,23-3,26 (m, 1H), 2,84-3,07 (m, 4H), 1,49-1,57 (m, 3H), 1,22-1,38 (m, 4H).

Соединение 99.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,03-7,36 (m, 4H), 6,87-6,99 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,6 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 5,16 (d, J=4,5 Гц, 1H), 3,94 (quin, J=4,9 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,8, 3,7 Гц, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 1H), 2,65-3,16 (m, 5H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,45-1,61 (m, 3H), 1,19-1,41 (m, 4H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,03-7,36 (m, 4H), 6,87-6,99 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,49 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,41 (br d, J=14,6 Гц, 1H), 5,16 (d, J=4,5 Гц, 1H), 4,96 (q, J=6,4 Гц, 1H), 4,49-4,61 (m, 1H), 3,94 (quin, J=4,9 Гц, 1H), 3,50-3,63 (m, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 2,65-3,16 (m, 5H), 2,13-2,23 (m, 1H), 1,45-1,61 (m, 3H), 1,19-1,41 (m, 4H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Соединение 100.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,50 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 5,55-5,62 (m, 1H), 5,17 (d, J=3,2 Гц, 2H), 4,07 (br s, 2H), 3,82 (br dd, J=13,7, 3,6 Гц, 1H), 3,53 (br dd, J=10,2, 3,6 Гц, 2H), 3,43-3,50 (m, 1H), 3,17 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,68-3,06 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (t, J=8,8, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 7,07 (d, J=7,6, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,50 (dd, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,7, 1,7 Гц, 1H), 5,17 (d, J=3,2 Гц, 2H), 4,93-5,00 (m, 1H), 4,55 (br dd, J=12,9, 3,2 Гц, 1H), 4,07 (br s, 2H), 3,53 (br dd, J=10,2, 3,6 Гц, 2H), 3,22-3,29 (m, 1H), 3,17 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,68-3,06 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 3H), 1,21-1,38 (m, 4H).

Соединение 101.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,64 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,00 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,03-7,40 (m, 4H), 6,88-7,01 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,37-6,59 (m, 2H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,81 (br dd, J=13,9, 4,1 Гц, 1H), 3,21-3,67 (m, 6H), 2,71-3,12 (m, 3H), 2,25 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,64 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,00 (t, J=8,7 Гц, 1H), 7,03-7,40 (m, 4H), 6,88-7,01 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,37-6,59 (m, 2H), 4,96 (q, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (br d, J=11,2 Гц, 1H), 3,21-3,67 (m, 6H), 2,71-3,12 (m, 3H), 2,25 (br d, J=6,1 Гц, 2H), 1,48-1,60 (m, 3H), 1,20-1,40 (m, 4H).

Соединение 102.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,03-7,34 (m, 4H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,42 (d, J=14,8 Гц, 1H), 5,59 (q, J=6,2 Гц, 1H), 5,16 (br s, 2H), 4,08 (br s, 2H), 3,82 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,42-3,51 (m, 1H), 3,17 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,69-3,08 (m, 3H), 1,47-1,59 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,03-7,34 (m, 4H), 6,93 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,50 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,42 (d, J=14,8 Гц, 1H), 5,16 (br s, 2H), 4,92-5,02 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,51-3,57 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,17 (d, J=10,4 Гц, 2H), 2,69-3,08 (m, 3H), 1,47-1,59 (m, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H).

Соединение 103.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,44-6,55 (m, 1H), 6,31-6,44 (m, 1H), 5,52-5,64 (m, 1H), 4,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,36-3,56 (m, 6H), 3,12 (br d, J=10,3 Гц, 1H), 2,68-3,08 (m, 3H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44-6,55 (m, 1H), 6,31-6,44 (m, 1H), 4,88-5,00 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,50-4,60 (m, 1H), 3,36-3,56 (m, 5H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,12 (br d, J=10,3 Гц, 1H), 2,68-3,08 (m, 3H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,40-1,60 (m, 3H), 1,19-1,39 (m, 4H).

Соединение 104.

Основной ротамер (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 3H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,44-6,55 (m, 1H), 6,34-6,44 (m, 1H), 5,54-5,64 (m, 1H), 4,91 (t, J=5,6 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 6H), 3,12 (br d, J=10,3 Гц, 1H), 2,68-3,08 (m, 3H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 3H), 1,18-1,40 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 3H), 7,08 (d, J=7,1 Гц, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,44-6,55 (m, 1H), 6,34-6,44 (m, 1H), 4,88-5,00 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,50-

4,60 (m, 1H), 3,36-3,53 (m, 5H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,12 (br d, $J=10,3$ Гц, 1H), 2,68-3,08 (m, 3H), 2,02-2,17 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 3H), 1,18-1,40 (m, 4H).

Соединение 105.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 11,22 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,09 (br d, $J=14,7$ Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,59 (q, $J=6,5$ Гц, 1H), 3,80 (br dd, $J=13,9$, 3,9 Гц, 1H), 3,23-3,51 (m, 5H), 2,71-3,11 (m, 4H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 11,21 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,05-7,35 (m, 4H), 7,02 (br s, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,09 (br d, $J=14,7$ Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,94 (q, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,23-3,51 (m, 5H), 2,71-3,11 (m, 4H), 2,05-2,23 (m, 2H), 1,49-1,61 (m, 3H), 1,22-1,37 (m, 4H).

Соединение 106.

Основной ротамер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,51 (br s, 1H), 7,09-7,36 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 6,00-6,14 (m, 2H), 5,59 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,08-4,20 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,19-3,58 (m, 5H), 2,69-3,14 (m, 4H), 2,03-2,27 (m, 2H), 1,46-1,61 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 7,51 (br s, 1H), 7,09-7,36 (m, 4H), 6,95-7,05 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,00-6,14 (m, 2H), 4,95 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,55 (br d, $J=15,5$ Гц, 1H), 4,08-4,20 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 2H), 3,19-3,58 (m, 5H), 2,69-3,14 (m, 4H), 2,03-2,27 (m, 2H), 1,46-1,61 (m, 3H), 1,21-1,34 (m, 4H).

Соединение 107.

Основной диастереомер (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,03-7,28 (m, 3H), 6,89-7,02 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (dd, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=14,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,47-5,65 (m, 2H), 5,13 (dt, $J=55,9$, 2,0 Гц, 1H), 4,26-4,49 (m, 1H), 3,81 (br dd, $J=13,7$, 3,7 Гц, 1H), 3,40-3,70 (m, 4H), 3,16 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,83-3,08 (m, 2H), 2,72 (br d, $J=16,1$ Гц, 1H), 1,52 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,17-1,43 (m, 4H).

Минорный диастереомер (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,01 (t, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,03-7,28 (m, 4H), 6,89-7,02 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54 (dd, $J=9,0$, 2,0 Гц, 1H), 6,49 (dd, $J=14,8$, 2,0 Гц, 1H), 5,47-5,65 (m, 1H), 5,13 (dt, $J=55,9$, 2,0 Гц, 1H), 4,96 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,49-4,63 (m, 1H), 4,26-4,49 (m, 1H), 3,40-3,70 (m, 3H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,16 (t, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,83-3,08 (m, 3H), 1,55 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,17-1,43 (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 $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ 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.
5	220,25°C	57	216,34°C
7	189,00°C	62	173,36°C
11	159,35°C	65	211,64°C
17	258,48°C	66	143,13°C
19	308,63°C	67	205,81°C
32	297,57°C	72	252,4°C
33	292,70°C	74	144,01°C
34	289,10°C	75	197,51°C
35	174,2°C	76	221,20°C
36	237,70°C	78	283,43°C
37	123,18°C	79	285,54°C
42	206,84°C	80	182,93°C
43	214,36°C	81	271,19°C
46	270,00°C	82	294,89°C
47	245,69°C	83	235,56°C
49	239,19°C	84	252,18°C
52	246,17°C	85	277,22°C
53	228,33°C	87	152,28°C
54	254,46°C	90	269,08°C
55	253,3°C	91	236,01°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. Измерения в отношении соединения (45) и соединения (84) проводили при 546 нм.

№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)	№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)
2	-71,71°	0,2301	57	-14,84°	0,256
3	+16,14°	0,2478	58	-14,56°	0,261
4	+20,58°	0,2478	59	-17,81°	0,219
5	-33,57°	0,28	60	-16,33°	0,245
6	-26°	0,25	62	-15,91°	0,2389
7	-43,31°	0,254	63	-7,22°	0,263
8	-17,93°	0,29	64	-14,6°	0,274

9	-33,9°	0,2566	65	-33,21°	0,271
10	-22,37°	0,2637	66	-29,77°	0,262
11	-38,13°	0,278	67	-34,97	0,306
12	-17,67°	0,3	68	-32,74°	0,281
13	-19,36°	0,2583	70	-30,09°	0,216
14	-14,7°	0,2177	72	-30,0°	0,25
15	-59,7°	0,2345	74	-33,22°	0,292
16	+9,48°	0,2531	76	-16°	0,25
17	-5,25°	0,2478	77	-55,36°	0,28
18	-9,69°	0,3097	78	-6,88°	0,32
26	-26,64°	0,289	80	-12,58°	0,302
30	-52,69°	0,26	81	-46,29°	0,283
31	-3,7°	0,27	82	-9,12°	0,296
32	-53,33°	0,3	83	-47,3°	0,315
33	-59,38°	0,32	84	+5,37°	0,298
36	-17,69°	0,26	85	-79,09°	0,33
37	-24,1°	0,278	86	-39,12°	0,294
38	-13,23°	0,257	87	-30,74°	0,27
39	+16,45°	0,304	88	-33,33°	0,21
40	-23,33°	0,27	89	-36,49°	0,285
41	-28,71°	0,31	90	-14°	0,25
42	-18,8°	0,266	91	-32,08°	0,265
43	-48,52°	0,27	92	-29,01°	0,262
44	-79,23°	0,26	93	-30,94	0,32
45	+4,69°	0,32	94	-8,93	0,28
46	-25,65°	0,269	95	-31	0,3
47	-19,49°	0,272	96	-29,23	0,26
48	-265,35°	0,254	97	-18,13	0,32
49	-40,77°	0,26	98	-70,35	0,317
50	-35,58°	0,2867	100	-49,64	0,28
51	-27,51°	0,269	101	+33,93	0,28
52	-35,03°	0,294	102	-9,29	0,28
53	-40,42°	0,2301	103	-31,2	0,25
54	-20,06°	0,324	104	+28,57	0,28
55	-9,33°	0,3	105	-17,59	0,29
56	-14,65°	0,2389	106	-38,21	0,28

Е. Фармакологические примеры.

Е.1. Противовирусная активность.

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 L.K., Spillmann D., Collins P.L., Peeples M.E. 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). Среду, 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 в отношении 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 EC50 (мкМ)	ТОКС. в HELA CC50 (мкМ)	№ соед.	RSV HELA EC50 (мкМ)	ТОКС. в HELA CC50 (мкМ)
1	0,085	>100	55	0,016	>100
2	0,056	38,7	56	0,032	58,9
3	0,063	43,0	57	0,023	>100
4	0,049	23,0	58	0,036	>100
5	0,118	>25	59	0,047	N.A.
6	0,098	>100	60	0,029	41,3
7	0,037	71,5	61	0,193	>100
8	0,041	51,5	62	0,043	>100
9	0,108	>100	63	0,011	27,2
10	0,070	>100	64	0,029	8,9
11	0,044	>100	65	0,048	39,1
12	0,041	>100	66	0,040	36,4
13	0,058	80,5	67	0,030	36,5
14	0,039	81,2	68	0,058	26,6
15	0,100	>100	69	0,059	33,2
16	0,110	>100	70	0,104	28,2
17	0,050	>100	71	0,105	29,8
18	0,044	>100	72	0,087	>100
19	0,041	72,3	73	0,101	>100
20	0,052	55,9	74	0,076	48,1
21	0,045	>100	75	0,076	>100
22	0,145	>100	76	0,246	>100
23	0,032	30,3	77	0,082	>100
24	0,030	26,4	78	0,055	47,3
25	0,023	29,6	79	0,476	13,3
26	0,020	29,6	80	0,091	35,9
27	0,089	34,4	81	0,099	38,4
28	0,072	32,2	82	0,033	33,1
29	0,045	43,7	83	0,044	42,4
30	0,036	33,9	84	0,006	19,0

31	0,036	39,1	85	0,152	>100
32	0,060	32,1	86	0,161	49,5
33	0,043	34,5	87	0,215	47,4
34	0,037	23,1	88	0,017	47,6
35	0,033	25,5	89	0,165	33,4
36	0,012	29,3	90	0,046	N.A.
37	0,019	62,0	91	0,036	28,3
38	0,043	>100	92	0,071	41,5
39	0,291	53,1	93	0,039	13,4
40	0,061	52,3	94	0,19	>100
41	0,036	51,1	95	0,018	31,1
42	0,025	28,9	96	0,05	22,5
43	0,017	29,8	97	0,053	26,1
44	0,019	45,2	98	0,039	47,6
45	0,020	31,4	99	0,092	>100
46	0,007	31,3	100	0,011	23,8
47	0,009	41,5	101	0,058	45,4
49	0,024	32,3	102	0,026	44,4
50	0,031	35,1	103	0,019	35,8
51	0,131	67,9	104	0,025	28,2
52	0,014	41,3	105	0,025	83,6
53	0,035	>100	106	0,089	21
54	0,192	77,4	107	0,017	21,2

N.A.: данные отсутствуют.

Е.2 Фармакокинетика после однократного внутривенного введения самцам собак породы бигль на-тошак.

Тестируемое соединение растворяли в 20% (вес./об.) растворе гидроксипропил-β-циклодекстрина (НР-бета-CD) для получения состава для внутривенного введения с конечной концентрацией 2 мг/мл. К составам добавляли NaOH для способствования растворению и после полного растворения регулировали pH с помощью HCl до значения 8,4. С помощью маннита состав для внутривенного (IV) введения превращали в изотонический. Перед дозированием все составы хранили при комнатной температуре и защищали их от света. IV-состав в виде дозы вводили в головную вену в количестве 0,5 мл/кг до получения конечной дозы 1 мг/кг.

Использовали трех самцов собак породы бигль со средним весом 10,9±1,1 кг. От каждого отдельного животного получали полный профиль зависимости концентрации от времени. Животных не кормили в течение ночи перед введением дозы. Их стандартное питание сухим кормом возобновляли через 2 ч после введения дозы. Водопроводная вода была доступна ad libitum.

У каждого отдельного животного производили забор образцов крови через 7 и 20 мин, через 1, 2, 4, 7, 24 и 48 ч после внутривенного введения дозы. Кровь собирали из яремной вены в 2 мл BD vacutainers™ K3E (Becton Dickinson). Образцы непосредственно помещали на тающий лед и после центрифугирования при 4°C в течение 10 мин примерно при 1900×g получали плазму крови. Все образцы закрывали от дневного света и хранили при ≤-18°C до анализа. Образцы плазмы крови анализировали с помощью аттестованного способа исследования LC-MS/MS. Ключевые аналитические показатели (линейность, верхний и нижний предел количественной оценки, достоверность и точность) способа сообщались вместе с концентрациями в плазме крови. Нижний предел количественного определения (LLOQ) составлял 10,0 нг/мл.

Фармакокинетический анализ проводили с применением Phoenix™ Professional (версия 6.3). В отношении всех данных применяли некомпартментный анализ с использованием линейного/log интегрирования по правилу трапеции с линейной/log интерполяцией.

Профиль концентрации в плазме крови соединения 37 и соединения 102 по настоящему изобретению приведен на фиг. 1 и 2.

Профиль концентрации в плазме крови соединения W37 и соединения W38 согласно WO 2016/174079 приведен на фиг. 3 и 4.

После внутривенного введения дозы 1 мг/кг собакам соединения W37 и W38 согласно

WO 2016/174079 продемонстрировали быстрое снижение концентрации в плазме крови в первые 8 ч после введения. Профиль концентрации в плазме крови соединения 37 и соединения 102 по настоящему изобретению не показал такого быстрого снижения, указывая тем самым на то, что данные соединения характеризуются улучшенными свойствами метаболической стабильности и улучшенной биодоступностью.

Описание графических материалов

Фиг. 1: профиль концентрации в плазме крови соединения 102.

Фиг. 2: профиль концентрации в плазме крови соединения 37.

Фиг. 3: профиль концентрации в плазме крови соединения W37 согласно WO 2016/174079.

Фиг. 4: профиль концентрации в плазме крови соединения W38 согласно WO 2016/174079.

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.

Типичными примерами рецептов для состава по настоящему изобретению являются следующие.

F.1. Таблетки.

Активный ингредиент 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 активный ингредиент можно заменить таким же количеством каких-либо соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством каких-либо приведенных в качестве примера соединений.

F.2. Суспензия.

Водную суспензию для перорального введения получают таким образом, что каждый 1 мл 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 1,5% по весу активного ингредиента по настоящему изобретению 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.

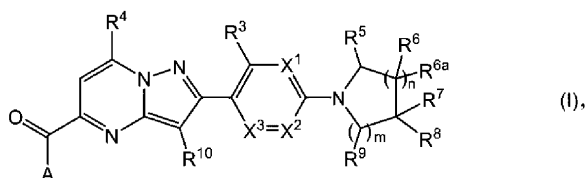
Вода до 100 г.

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

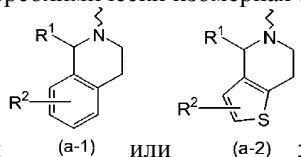
Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области техники могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



в том числе его любая стереохимически изомерная форма,



где А представляет собой

n равняется 0, 1 или 2;

m равняется 1 или 2;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , или

X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , или

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{11} , или

X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой N,

где R^{11} в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксид, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси- C_{1-4} алкилокси и гидроксид- C_{1-4} алкилокси;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород или галоген;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; фенил; фенил, замещенный одним заместителем, выбранным из галогена, циано, C_{1-4} алкила, полигалоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкилокси; или гетероарил;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или гидроксид- C_{1-4} алкил;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, гидроксид, галогена и C_{1-4} алкилокси;

каждый R^{6a} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и галогена;

R^7 представляет собой водород, C_{1-4} алкил или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой

-OH,

-CN,

-O-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

- C_{1-4} алкил-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CS)- $NR^{12}R^{13}$,

-(CO)- NR^{12} -CN,

-(CO)- NR^{12} -SO₂- R^{14} ,

- NR^{12} -(CO)- R^{14} ,

- NR^{12} -(CO)-O- R^{14} ,

- NR^{12} -SO₂- R^{14} ,

-NH₂,

- NR^{12} - R^{15} ,

-SO₂- R^{14} ,

-SO₂- $NR^{12}R^{13}$,

-SO₂- NR^{12} -(CO)- R^{14} , или

-SO(=NH)(- R^{14}), или

гетероарил¹;

где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{14} представляет собой C_{1-4} алкил или полигалоген- C_{1-4} алкил;

R^{15} представляет собой ди(C_{1-4} алкил)-(P=O)- или полигалоген- C_{1-4} алкил; или

R^7 и R^8 могут быть взяты вместе с образованием -CH₂-(SO₂)-CH₂- или -CH₂-O-CH₂-;

каждый R^9 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород;

если $n=1$ и $m=1$, то R^8 и R^9 могут быть взяты вместе с образованием -CH₂-(CO)-O-;

гетероарил представляет собой пиридинил или пиримидинил, при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из галогена;

гетероарил¹ представляет собой тетразолил или 5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолил,

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

2. Соединение по п.1, где X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} .

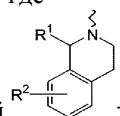
3. Соединение по п.1, где X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой N, и X^3 представляет собой CR^{11} ; или X^1 представляет собой N, и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой N.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где радикал А характеризуется формулой (a-1).

5. Соединение по любому из пп.1-4, где n равняется 0 и m равняется 1.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где n равняется 1 и m равняется 1.

7. Соединение по п.1, где



А представляет собой

n равняется 0 или 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил или гетероарил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

R^7 представляет собой водород или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой

-OH,

- C_{1-4} алкил-(CO)- $NR^{12}R^{13}$ или

-(CO)- $NR^{12}R^{13}$,

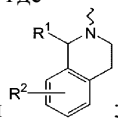
где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород;

гетероарил представляет собой пиридинил,

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

8. Соединение по п.1, где



A представляет собой

n равняется 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и галогена;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

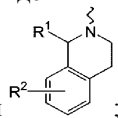
R^7 представляет собой водород или гидроксид- C_{1-4} алкил;

R^8 представляет собой -OH или -(CO)- $NR^{12}R^{13}$, где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород,

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

9. Соединение по п.1, где



A представляет собой

n равняется 1;

m равняется 1;

X^1 , X^2 и X^3 выбраны из следующих вариантов:

X^1 представляет собой CR^{11} , и X^2 представляет собой CR^{11} , и X^3 представляет собой CR^{11} , где R^{11} в каждом случае представляет собой водород;

R^1 представляет собой CH_3 ;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой галоген;

R^4 представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

R^5 представляет собой водород;

каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из водорода и гидроксид;

каждый R^{6a} представляет собой водород;

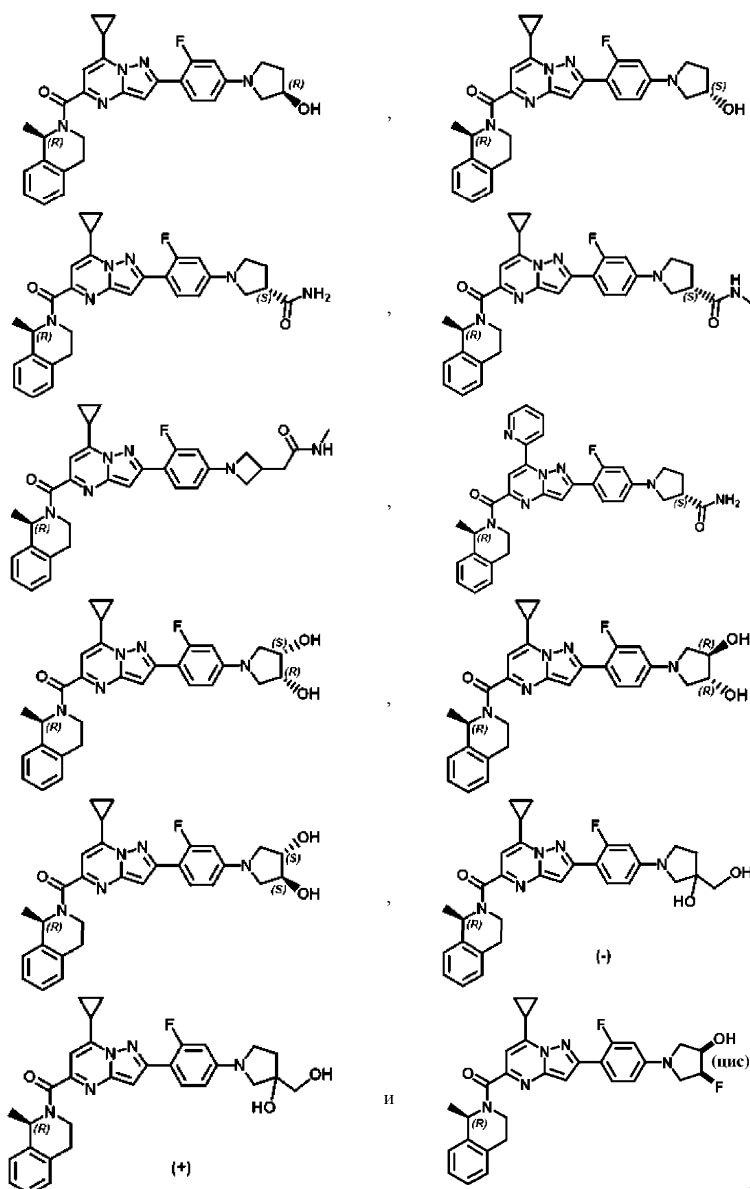
R^7 представляет собой водород;

R^8 представляет собой -OH или -(CO)- $NR^{12}R^{13}$, где каждый из R^{12} и R^{13} независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{10} представляет собой водород,

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

10. Соединение по п.1, где соединение выбрано из:



или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

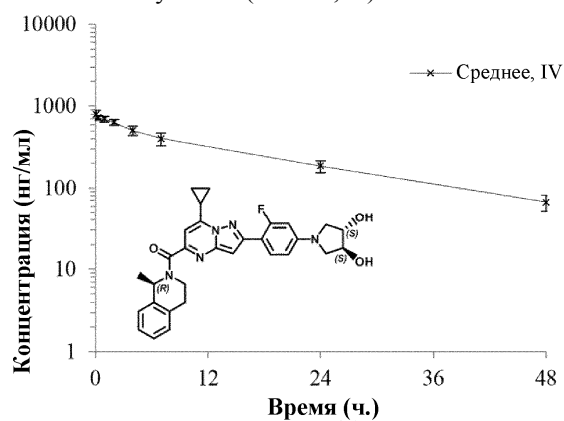
11. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически активное количество соединения по любому из пп.1-10.

12. Способ получения фармацевтической композиции по п.11, где терапевтически активное количество соединения по любому из пп.1-10 тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

13. Применение соединения по любому из пп.1-10 для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

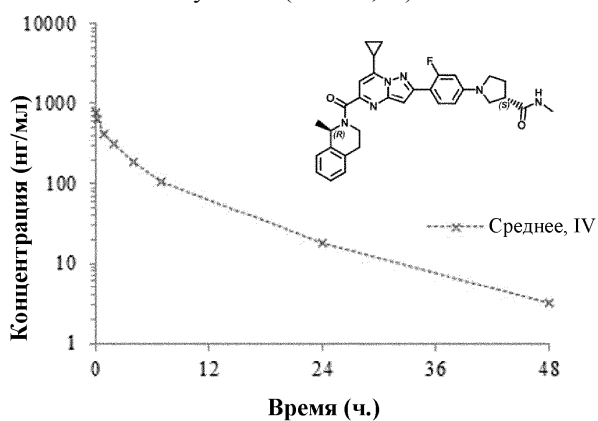
14. Применение фармацевтической композиции по п.11 для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

Профиль концентрации в плазме крови соединения 102
у собак (1 мг/кг, iv)



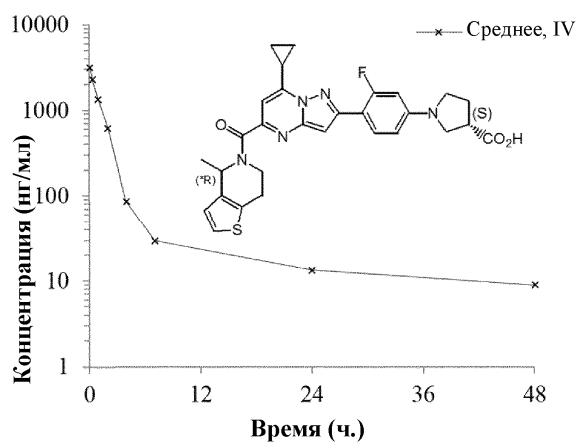
Фиг. 1

Профиль концентрации в плазме крови соединения 37
у собак (1 мг/кг, iv)



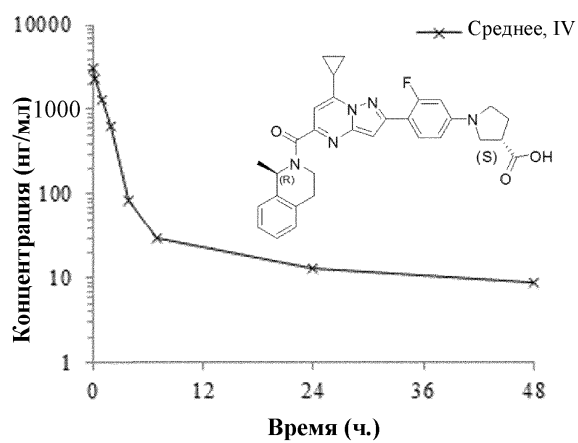
Фиг. 2

Профиль концентрации в плазме крови соединения W37
согласно WO 2016/174079 у собак (1 мг/кг, iv)



Фиг. 3

Профиль концентрации в плазме крови соединения W38
согласно WO 2016/174079 у собак (1 мг/кг, iv)



Фиг. 4



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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