

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 041546

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2022.11.07

(21) Номер заявки  
202092439

(22) Дата подачи заявки  
2019.04.19

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 31/16 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)

---

(54) ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ОБЛАДАЮЩИЕ АКТИВНОСТЬЮ ПРОТИВ RSV

---

(31) 18168671.8

(32) 2018.04.23

(33) EP

(43) 2021.03.05

(86) PCT/EP2019/060216

(87) WO 2019/206828 2019.10.31

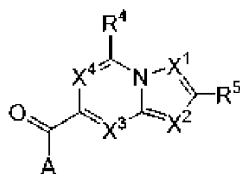
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
ЯНССЕН САЙЕНСИЗ АЙРЛЭНД  
АНЛИМИТЕД КОМПАНИ (IE)

(56) WO-A1-2016174079  
WO-A1-2011163518

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

(74) Представитель:  
Веселицкий М.Б., Веселицкая И.А.,  
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов  
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,  
Кузнецова Т.В., Соколов Р.А. (RU)

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



(I)

B1

041546

041546

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

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

### 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 своих первых двух лет. Инфекция у маленьких детей может приводить к повреждению легких, которое сохраняется годами и может способствовать развитию хронического заболевания легких в дальнейшей жизни (хроническая бронхолегочная обструкция, астма). Подростки и взрослые часто страдают от (сильной) простуды при вызываемой RSV инфекции. В старости восприимчивость вновь возрастает, и RSV был вовлечен во множество вспышек пневмонии у пожилых людей, что приводило в результате к значительной смертности.

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

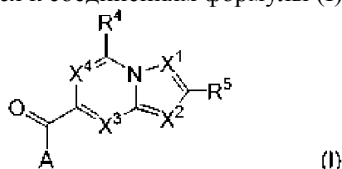
На данный момент было одобрено только два лекарственных средства для применения против вызываемой RSV инфекции. Первым таковым является рибавирин, нуклеозидный аналог, который обеспечивает аэрозольное средство для лечения тяжелой вызываемой RSV инфекции у госпитализированных детей. Аэрозольный путь введения,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

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

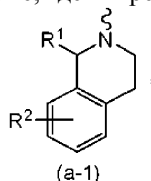
Соединения, проявляющие активность против RSV, раскрыты в WO 2016/174079 и WO 2011/163518.

### Подробное описание изобретения

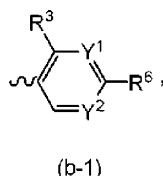
Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



или его стереохимически изомерной форме, где А представляет собой



R<sup>5</sup> представляет собой



X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>4</sup> выбраны из следующих вариантов:

X<sup>1</sup> представляет собой CH, X<sup>2</sup> представляет собой CH, X<sup>3</sup> представляет собой CH и X<sup>4</sup> представляет собой CH; или

X<sup>1</sup> представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой CH, X<sup>3</sup> представляет собой CH и X<sup>4</sup> представляет собой CH; или

X<sup>1</sup> представляет собой CH, X<sup>2</sup> представляет собой N, X<sup>3</sup> представляет собой CH и X<sup>4</sup> представляет собой CH; или

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой СН,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой N; или

$X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой СН и X представляет собой СН; или

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой N и  $X^4$  представляет собой СН,

где каждый СН необязательно замещен галогеном,  $C_{1-4}$ алкилом или  $C_{1-4}$ алкилокси-группой; каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо выбран из СН;

$R^1$  представляет собой  $CH_3$ ;

$R^2$  представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой галоген;

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

$R^6$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил или гетероцикл, где указанные  $C_{3-6}$ циклоалкил и гетероцикл замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $-(CO)-O-R^7$ ,  $-(CO)-NR^{10}R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой водород;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из водорода или  $C_{1-4}$ алкила;

гетероцикл представляет собой пирролидинил;

гетероарил представляет собой пиридинил;

или к их фармацевтически приемлемым солям присоединения кислоты.

При использовании в вышеизложенных определениях

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

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

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

" $C_{2-6}$ алкенил" обозначает двухвалентные углеводородные радикалы с прямой или разветвленной цепью, содержащие от 2 до 6 атомов углерода, такие как, например, 1,2-этандиол, 1,3-пропандиол, 1,4-бутандиол, 1,5-пентандиол, 1,6-гександиол и их разветвленные изомеры;

" $C_{3-6}$ алкенил" обозначает углеводородные радикалы с прямой и разветвленной цепью, содержащие одну двойную связь и имеющие от 3 до 6 атомов углерода, такие как, например, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 3-метил-2-бутенил, 3-гексенил, 2-гексенил и т.п.;

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

"полигалоген- $C_{1-4}$ алкил" обозначает 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 " $(CO)$ " обозначает карбонил.

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

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

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

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

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

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

Таким образом, настоящее изобретение включает энантимеры, 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. энантимеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

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

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

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

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

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

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, приведенные выше в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты, которые соединения формулы (I) способны образовывать. Данные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты можно легко получать путем обработки основной формы с помощью такой соответствующей кислоты. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, 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.

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

Во избежание неоднозначности толкования соединения формулы (I) могут содержать указанные атомы в любой из их природных или искусственных изотопных форм. В этом отношении можно упомянуть такие варианты осуществления данного изобретения, в которых

- (a) соединение формулы (I) не обогащено или мечено изотопами какого-либо атома соединения, и
- (b) соединение формулы (I) обогащено или мечено изотопом(ами) какого-либо атома соединения.

Соединения формулы (I), которые обогащены или мечены изотопами (в отношении одного или нескольких атомов соединения), т.е. одним или несколькими стабильными изотопами, включают, например, соединения формулы (I), обогащенные или меченные изотопами одного или нескольких атомов, такими как дейтерий, C, C, N, O и т.п.

Первой группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X<sup>1</sup> представляет собой СН, X<sup>2</sup> представляет собой СН, X<sup>3</sup> представляет собой СН и X<sup>4</sup> представляет собой СН.

Второй группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой СН, X<sup>3</sup> представляет собой СН и X<sup>4</sup> представляет собой СН.

Третьей группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X<sup>1</sup> представляет собой СН, X<sup>2</sup> представляет собой N, X<sup>3</sup> представляет собой СН и X<sup>4</sup> представляет собой СН.

Четвертой группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X представляет собой

N, X<sup>2</sup> представляет собой CH, X<sup>3</sup> представляет собой CH и X<sup>4</sup> представляет собой N.

Пятой группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X<sup>1</sup> представляет собой N, X<sup>2</sup> представляет собой N, X<sup>3</sup> представляет собой CH и X<sup>4</sup> представляет собой CH.

Шестой группой соединений являются соединения формулы (I), в которой X представляет собой CH, X<sup>2</sup> представляет собой N, X<sup>3</sup> представляет собой N и X<sup>4</sup> представляет собой CH.

Седьмой группой соединения являются соединения формулы (I), где радикал А соответствует формуле (a-1).

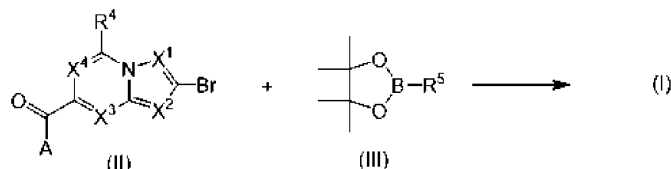
Восьмой группой соединения являются соединения формулы (I), где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил.

Девятой группой соединения являются соединения формулы (I), где R<sup>5</sup> соответствует формуле (b-1), где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой CH.

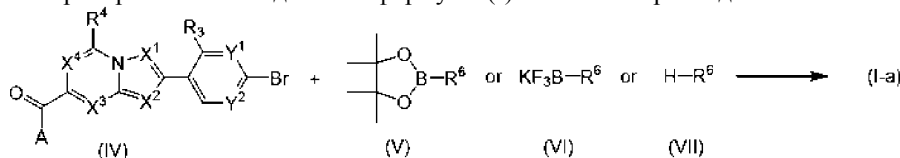
Соединениями формулы (I), которые представляют интерес, являются такие соединения формулы (I), где применяется одно или несколько из следующих ограничений:

- А представляет собой радикал формулы (a-1); или
- R<sup>1</sup> представляет собой метил; или
- R<sup>2</sup> представляет собой водород; или
- R<sup>3</sup> представляет собой фтор; или
- R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, в частности, циклопропил; или
- R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, в частности, этил; или
- R<sup>4</sup> представляет собой гетероарил, где гетероарил представляет собой пиридинил; или
- R<sup>5</sup> соответствует формуле (b-1), где Y<sup>1</sup> и Y<sup>2</sup> представляют собой CH, а R<sup>3</sup> представляет собой галоген, в частности, R<sup>3</sup> представляет собой фтор; и
- R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил или пирролидинил, где указанный C<sub>3-6</sub>циклоалкил или пирролидинил замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из -(CO)-O-R<sup>7</sup> или -(CO)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

В целом соединения формулы (I) можно получать реакцией промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным алкилборонатом формулы (III) в по меньшей мере одном реакционно-инертном растворителе и необязательно в присутствии по меньшей мере одного реагента реакции сочетания на основе переходного металла и/или по меньшей мере одного подходящего лиганда, при этом упомянутый способ необязательно дополнительно включает преобразование соединения формулы (I) в его соль присоединения. Подходящими реагентами реакции сочетания на основе переходных металлов и/или подходящими лигандами для этой реакции являются, например, соединения палладия, такие как тетра(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил и т.п.



Соединения формулы (I-a), обозначающие соединения формулы (I), где R<sup>5</sup> соответствует формуле (b-1), можно получать реакцией промежуточного соединения формулы (IV) либо с промежуточным соединением формулы (V), (VI), либо с (VII) в реакционно-инертном растворителе и необязательно в присутствии по меньшей мере одного реагента реакции сочетания на основе переходного металла и/или по меньшей мере одного подходящего лиганда, при этом упомянутый способ необязательно дополнительно включает преобразование соединения формулы (I) в его соль присоединения.



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 способах, можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга, следуя известным из уровня техники процедурам разделения. Эти соединения формулы (I), получаемые в рацемической форме, можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей путем реакции с подходящей хираль-

ной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют, используя щелочь. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифически. Если требуется определенный стереоизомер, то предпочтительно указанное соединение синтезировать с помощью стереоспецифических способов получения. В данных способах преимущественно используют энантиомерно чистые исходные вещества.

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

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

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

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

Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно применять любой из обычных жидких фармацевтических носителей, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердых фармацевтических носителей, таких как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и т.п. в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее удобную пероральную стандартную лекарственную форму и в таком случае, разумеется, применяют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентеральных инъекций фармацевтический носитель в основном будет содержать стерильную воду, хотя с целью улучшения растворимости активной субстанции могут быть включены и другие ингредиенты. Растворы для инъекций могут быть получены, например, с применением фармацевтического носителя, содержащего физиологический раствор, раствор глюкозы или их смесь. Суспензии для инъекций также могут быть получены с применением подходящих жидких носителей, суспендирующих средств и т.п. В композициях, приемлемых для чрескожного введения, фармацевтический носитель может необязательно содержать средство, повышающее проницаемость, и/или приемлемое смазывающее средство, необязательно объединенные с приемлемыми добавками в малых количествах, которые не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Упомянутые добавки могут быть выбраны с целью облегчения введения активной субстанции в кожу и/или для облегчения получения требуемых композиций. Данные композиции для местного применения можно вводить различными путями, например, в виде чрескожного 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 составов данного изобретения в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразного дозирования. "Стандартная лекарственная форма", используемая в данном документе, означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве стандартных доз, при этом каждая единица содержит предвзято определенное количество активной субстанции, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарст-

венных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т.п., а также их отдельные кратные количества.

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

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

Фармацевтически приемлемые подсластители, пригодные для фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают по меньшей мере один интенсивный подсластитель, такой как аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, подсластитель на основе дигидрохалкона, монеллин, стевиозид, сукралоза (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза) или предпочтительно сахарин, натрия сахарин или кальция сахарин, и необязательно по меньшей мере один объемный подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный сироп глюкозы, ксилит, карамель или мед. Интенсивные подсластители обычно применяют в низких концентрациях. Например, в случае натрия сахарина указанная концентрация может составлять от примерно 0,04 до 0,1% (вес/об.) от конечного состава. Объемный подсластитель можно эффективно применять при более высоких значениях концентраций от примерно 10% до примерно 35%, предпочтительно от примерно 10 до 15% (вес/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 Camamel Chocolate, Mint Cool, Fantasy и т.п. Содержание каждого ароматизатора в конечной композиции может составлять от примерно 0,05 до 1% (вес/об.). Преимущественно применяют комбинации указанных сильных ароматизаторов. Предпочтительно применяют ароматизатор, который не претерпевает каких-либо изменения 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 стандартной 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 активная субстанция может быть представлена 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 веса тела, более предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг веса 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, активной субстанции в стандартной лекарственной форме.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I),

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

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

Экспериментальная часть.

A. Сокращения.

$\mu$ w или MW	под действием микроволнового излучения
AcOH	уксусная кислота
водн.	водный
br	широкий
cataCXium <sup>®</sup> A	ди(1-адамантил)- <i>n</i> -бутилфосфин CAS [321921-71-5]
d	дублет
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPA	диизопропиламин
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин CAS [1122-58-3]



DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
HATU	1-[бис(диметиламино) метиле́н]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i> ]пириди́ний-3-окси́да гексафторфосфа́т CAS [148893-10-1]
<i>i</i> -PrMgCl	изопропилмагния хлорид
KOAc	ацетат калия
LDA	диизопропиламид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
m	мультиплет
масса/заряд	отношение массы к заряду
MeCN	ацетонитрил
MeMgBr	метилмагний бромид
MeNH <sub>2</sub>	метиламин
MeOH	метанол
Me-THF	2-метилтетрагидрофуран CAS [96-47-9]
мин	минута(минуты)
MTBE	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
o/n	в течение ночи
P(Cy) <sub>3</sub>	трициклогексилфосфин CAS [2622-14-2]
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия (II) CAS [3375-31-3]
PdCl <sub>2</sub>	хлорид палладия(II) CAS [7647-10-1]
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) CAS [72287-26-4]
PdCl <sub>2</sub> (dppf).DCM	комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном CAS [95464-05-4]
PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

	CAS [95408-45-0]
(Ph) <sub>2</sub> O	дифениловый эфир
PPACA	пропилфосфоновый ангидрид
	CAS [68957-94-8]
PPh <sub>3</sub>	трифенилфосфин
м.д.	миллионные доли
q	квартет
quin	квинтуплет
Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub>	димер ацетата родия(II)
	CAS [15956-28-2]
к.т.	комнатная температура
s	синглет
Selectfluor <sup>®</sup>	1-хлорметил-4-фтор-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октан- бис(тетрафторборат)
	CAS [140681-55-6]
sext	секступлет
t	триплет
<i>t</i> -BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
TFA	трифторуксусная кислота
	CAS [76-05-1]
TFAA	трифторуксусный ангидрид
	CAS [407-25-0]
THF	тетрагидрофуран
XantPhos	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
	CAS [161265-03-8]
Δ	нагрев

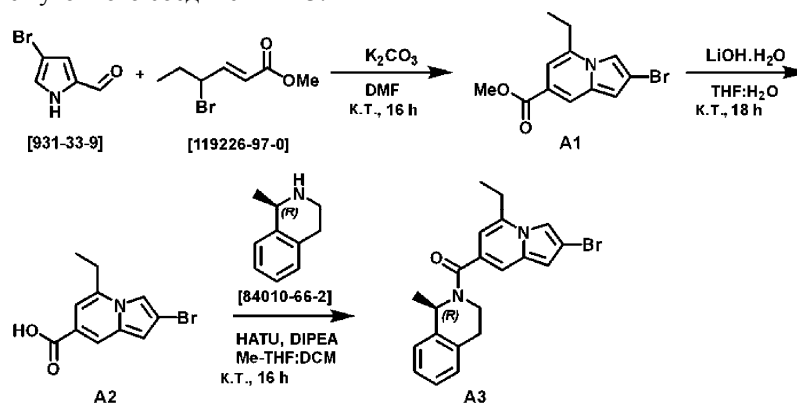
Стереохимическая конфигурация для некоторых соединений была обозначена как R\* или S\* (или \*R, или \*S), если абсолютная стереохимия не определена (даже если связи показаны стереоспецифически), хотя само соединение было выделено в виде одного стереоизомера и было энантиомерно чистым. Это означает, что абсолютная стереохимическая конфигурация стереоцентра, указанная с помощью \*, не определена (даже если связи показаны стереоспецифично), хотя соединение является энантиомерно чистым при указанном центре.

В. Синтез соединений.

Индолизины.

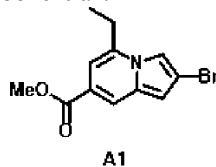
Синтез промежуточных соединений.

Синтез промежуточного соединения A3.



Промежуточное соединение A1.

Метил-2-бром-5-этилиндолизин-7-карбоксилат.

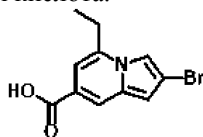


Смесь промежуточного соединения 4-бром-1H-пиррол-2-карбальдегида [931-33-9] (1,41 г,

8,10 ммоль), метил-4-бромгекс-2-еноата [119226-97-0] (2,26 г, 9,72 ммоль, чистота 89%) и карбоната калия (2,46 г, 17,3 ммоль) в DMF (38 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 200 г Interchim®, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы:гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение A1 (0,65 г, 28%).

Промежуточное соединение A2.

2-Бром-5-этилиндолизин-7-карбоновая кислота.

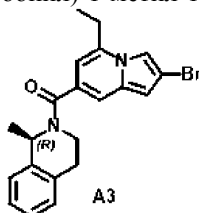


A2

Смесь промежуточного соединения A1 (0,65 г, 2,30 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (193 мг, 4,61 ммоль) в ТГФ (15 мл) и H<sub>2</sub>O (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Вносили дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (97,0 мг, 2,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 н. водным раствором HCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение A2 (617 мг, 95%).

Промежуточное соединение A3.

(1R)-2-(2-Бром-5-этилиндолизин-7-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

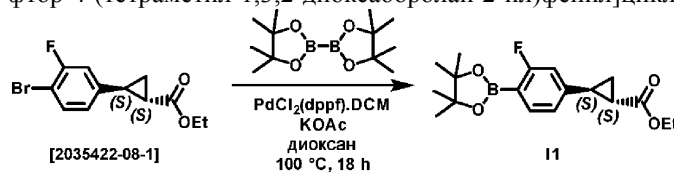


A3

К смеси промежуточного соединения A2 (617 мг, 2,19 ммоль) и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (0,40 мл, 2,62 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (20 мл) добавляли NAGU (1,66 г, 4,37 ммоль) и DIPEA (1,51 мл, 8,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли DCM (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 2 ч. Осадок отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Interchim®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы:гептан/EtOAc от 80:20 до 40:60), получая промежуточное соединение A3 (700 мг, 81%).

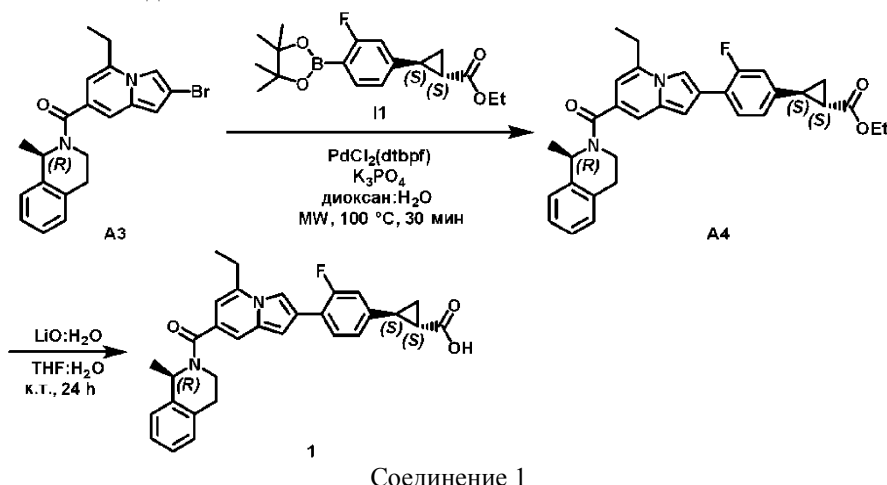
Синтез промежуточного соединения II.

Этил (1S,2S)-2-[3-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропан-1-карбоксилат.



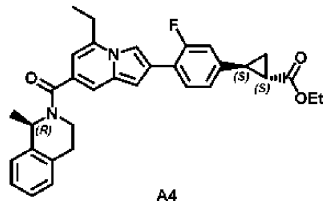
В запаянную пробирку с раствором этил (1S,2S)-2-(4-бром-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилатом [2035422-08-1] (10,0 г, 34,8 ммоль) в 1,4-диоксане (170 мл) в атмосфере азота вносили бис(пинаколато)дифторборон (10,0 г, 39,4 ммоль) и ацетат калия (6,80 г, 69,3 ммоль). Смесь продували азотом и вносили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в комплексе с DCM (2,80 г, 3,42 ммоль). Реакционную смесь снова продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc. Органическую фазу промывали H<sub>2</sub>O и соляным раствором (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали в вакууме. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, Merck 400 г, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы:гептан/EtOAc от 100:0 до 0:25), получая промежуточное соединение II (9,26 г, 80%) в виде бесцветного масла.

Синтез конечных соединений.



Промежуточное соединение A4.

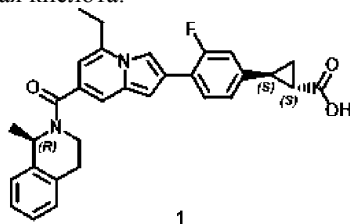
Этил-(1S,2S)-2-(4-{5-этил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]индолизин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



К дегазированной смеси промежуточного соединения A3 (250 мг, 0,63 ммоль), промежуточного соединения II (427 мг, 1,28 ммоль) и трехосновного фосфата калия (401 мг, 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (6,3 мл) и H<sub>2</sub>O (1,6 мл) добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (41,0 мг, 62,9 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Interchim®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20 до 30:70), получая промежуточное соединение A4 (216 мг, 65%).

Соединение 1.

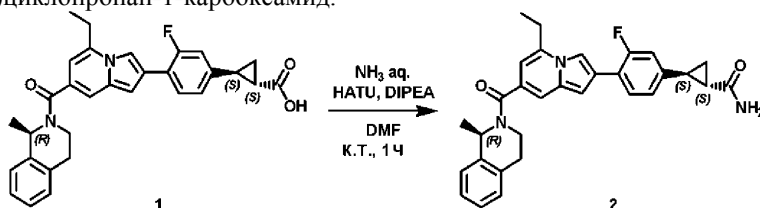
(1S,2S)-2-(4-{5-Этил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]индолизин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



Смесь промежуточного соединения A4 (216 мг, 0,41 ммоль) и гидроксида лития моногидрата (51,7 мг, 1,23 ммоль) в THF (5,8 мл) и H<sub>2</sub>O (2,9 мл) перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 н. водным раствором HCl и H<sub>2</sub>O. Осадок отфильтровывали и сушили, получая соединение 1 (124 мг, 61%).

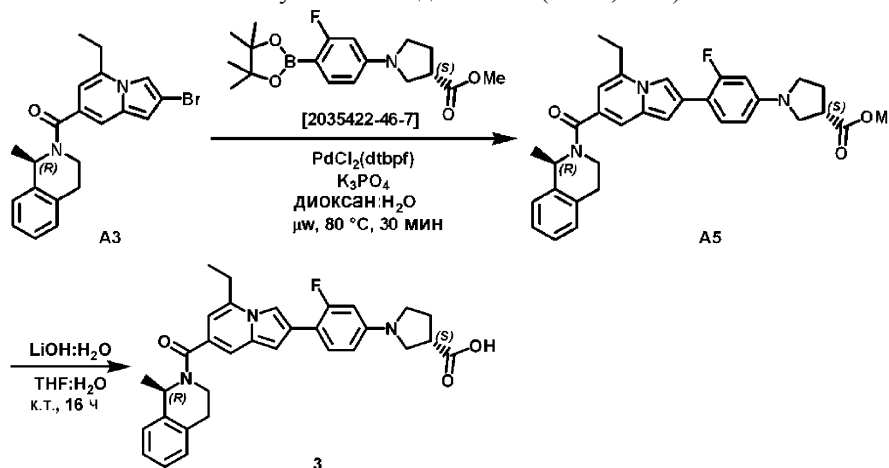
Соединение 2.

(1S,2S)-2-(4-{5-Этил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-7,8-дигидроиндолизин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксамид.



Смесь промежуточного соединения 1 (112 мг, 0,23 ммоль), HATU (111 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA

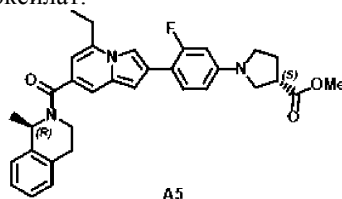
(116 мкл, 0,68 ммоль) в DMF (1,3 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H<sub>2</sub>O, 152 мкл, 2,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток абсорбировали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали (100 мг) и растворяли в DCM. Органическую фазу промывали 1% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток абсорбировали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 5 ч. с получением соединения 2 (34 мг, 30%).



Соединение 3

Промежуточное соединение A5.

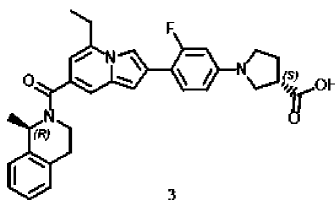
Метил-(3S)-1-(4-{5-этил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]индолизин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



К дегазированной смеси промежуточного соединения A3 (170 мг, 0,43 ммоль), метил-(3S)-1-[3-фтор-4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пирролидин-3-карбоксилата [2035422-46-7] (164 мг, 0,47 ммоль) и трехосновного фосфата калия (272 мг, 1,28 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (27,9 мг, 42,8 мкмоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 30 мин, используя одномодовый микроволновой реактор (Votage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Interchim®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20 до 30:70), получая промежуточное соединение A5 (100 мг, 43%).

Соединение 3.

(3S)-1-(4-{5-Этил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]индолизин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.

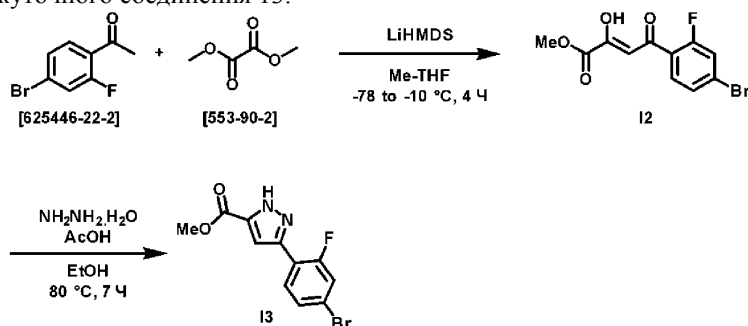


Смесь промежуточного соединения A5 (100 мг, 185 мкмоль) и гидроксида лития моногидрата (23,3 мг, 0,55 ммоль) в THF (2,6 мл) и H<sub>2</sub>O (1,3 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 1 н. водным раствором HCl и H<sub>2</sub>O. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя MeCN и EtOAc, и упаривали досуха, получая соединение 3 (100 мг, колич. выход) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

Пиразоло[1,5-а]пиридины.

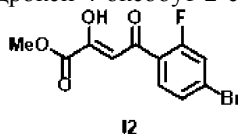
Синтез промежуточных соединений.

Синтез промежуточного соединения 13.



Промежуточное соединение 12.

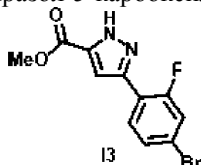
Метил-4-(4-бром-2-фторфенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат.



Бис(триметилсилил)амид лития (1,5 М в THF, 50 мл, 75,0 ммоль) добавляли к смеси 4-бром-2-фторацетофенона [625446-22-2] (15,0 г, 69,1 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (150 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин и вносили раствор диметилосалата [553-90-2] (8,33 г, 70,6 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-10^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Добавляли 3 н. водный раствор HCl и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение 12 (21,9 г, колич. выход) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение 13.

Метил-3-(4-бром-2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

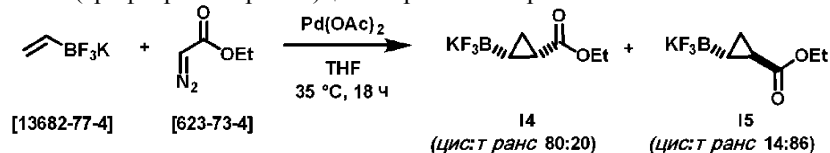


Смесь промежуточного соединения 12 (21,9 г, 68,6 ммоль), гидразина моногидрата (80% в  $\text{H}_2\text{O}$ , 4,2 мл, 70,0 ммоль) и уксусной кислоты (0,9 мл, 15,6 ммоль) в этаноле (200 мл) перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали, при этом выпадал осадок. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили в вакууме при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, получая промежуточное соединение 13 (13,2 г, 64%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез промежуточных соединений 14 и 15.

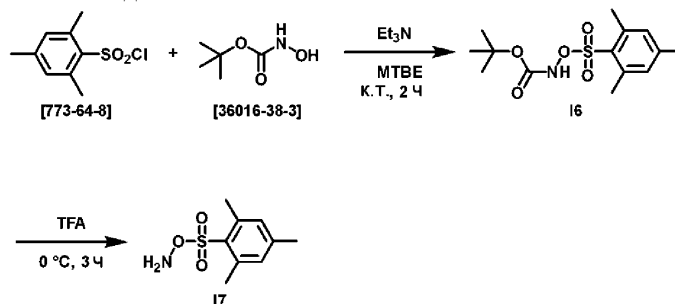
14: Этил-цис-2-(трифтор- $\lambda^4$ -боранил)циклопропан-1-карбоксилат калия.

15: Этил-транс-2-(трифтор- $\lambda^4$ -боранил)циклопропан-1-карбоксилат калия.



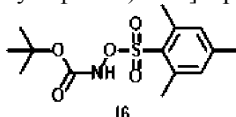
Винилтрифторборат калия [13682-77-4] (2,00 г, 15,0 ммоль) растворяли в THF (20,5 мл). Вносили ацетат палладия (33,5 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $35^{\circ}\text{C}$ . Этилдиазоацетат (85 мас.% в DCM, 2,00 мл, 16,4 ммоль) в THF (2 мл) вносили с помощью шприцевого насоса в течение 4 ч и реакционную смесь перемешивали при  $35^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли гептаном при к. т. и смесь перемешивали в течение 30 мин. Суспензию отфильтровывали и кристаллизовали из ацетона (20 мл) при  $-18^{\circ}\text{C}$ . Твердое вещество отфильтровывали, получая промежуточное соединение 14 (цис:транс 80:20, 520 мг, 16%) в виде твердого вещества серого цвета. Фильтрат обрабатывали активированным углем, отфильтровывали и концентрировали досуха. Остаток разбавляли, используя EtOH (20 мл), и нагревали при  $50^{\circ}\text{C}$ . Фильтрованием смолистой суспензии получали промежуточное соединение 15 (цис:транс 14:86, 1,83 г, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

Синтез промежуточного соединения I7.



Промежуточное соединение I6.

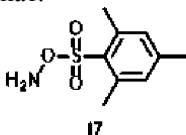
трет-Бутил-N-[(2,4,6-триметилбензолсульфонил)окси]карбамат.



К смеси 2-мезитилсульфонилхлорида [773-64-8] (5,47 г, 25,0 ммоль) и трет-бутил-N-гидрокарбамата [36016-38-3] (3,67 г, 27,5 ммоль) в МТВЕ (51 мл) при 0°С по каплям добавляли Et<sub>3</sub>N (3,82 мл, 27,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Суспензию отфильтровывали и твердое вещество промывали, используя МТВЕ. Фильтрат сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая промежуточное соединение I6 (8,75 г, колич. выход, чистота 90%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение I7.

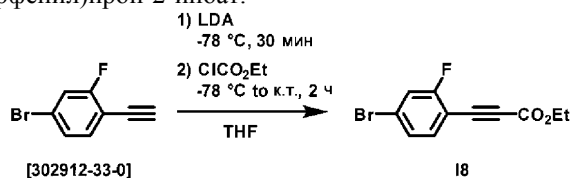
Амино-2,4,6-триметилбензол-1-сульфонат.



Раствор промежуточного соединения I6 (8,75 г, 25,0 ммоль, чистота 90%) в TFA (10 мл) перемешивали при 0°С в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Осадок отфильтровывали, промывали H<sub>2</sub>O и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение I7 (1 г, 19%) в виде твердого вещества белого цвета.

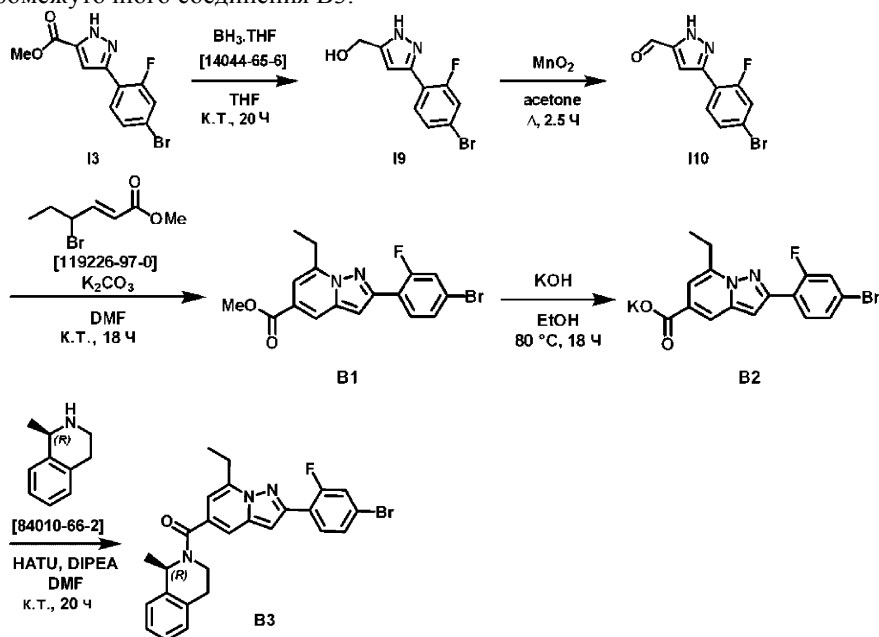
Синтез промежуточного соединения I8.

Этил-3-(4-бром-3-фторфенил)проп-2-иноат.



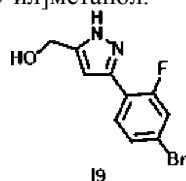
н-Бутилитий (1,6 М в гексане, 1,5 мл, 2,40 ммоль) вносили в раствор DIPA (0,4 мл, 2,85 ммоль) в THF (15 мл) при -78°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли раствор 4-бром-2-фторацетилена [302912-33-0] (0,47 г, 2,35 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин. Добавляли этилхлорформиат (0,5 мл, 5,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°С в течение 30 мин, а затем при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 85:15), получая промежуточное соединение I8 (505 г, 79%).

Синтез промежуточных соединений пиразоло[1,5-а]пиридина.  
Синтез промежуточного соединения В3.



Промежуточное соединение 19.

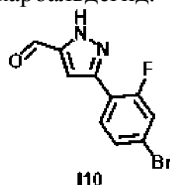
[3-(4-Бром-2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-ил]метанол.



Комплекс борана с тетрагидрофураном (1,0 М в THF, 70 мл, 70,0 ммоль) медленно добавляли к раствору промежуточного соединения 13 (7,07 г, 23,6 ммоль) в THF (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили, осторожно добавляя MeOH. Раствор разбавляли, используя EtOAc и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя DCM. Осадок отфильтровывали, промывали DCM и сушили в вакууме, получая промежуточное соединение 19 (3,24 г, 50%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение 110.

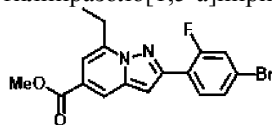
3-(4-Бром-2-фторфенил)-1Н-пиразол-5-карбальдегид.



Смесь промежуточного соединения 19 (6,41 г, 23,6 ммоль) и диоксида марганца (20,0 г, 230 ммоль) в ацетоне (300 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение 110 (1,77 г, 28%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение В1.

Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат.



В1

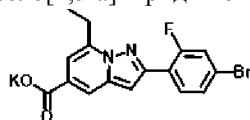
Смесь промежуточного соединения 110 (1,77 г, 6,58 ммоль), метил-4-бромгекс-2-еноата [119226-97-0] (1,60 г, 7,34 ммоль) и карбоната калия (1,90 г, 13,8 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили



над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя  $MeOH$ , и растирали в  $MeOH$ . Твердое вещество отфильтровывали и промывали  $MeOH$ , получая промежуточное соединение В1 (1,4 г, 56%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение В2.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат калия.

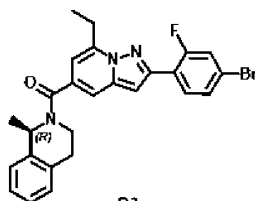


В2

Гидроксид калия (730 мг, 11,1 ммоль, чистота 85%) вносили в раствор промежуточного соединения В1 (1,40 г, 3,71 ммоль) в  $EtOH$  (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали, при этом наблюдали образование осадка. Осадок отфильтровывали, получая промежуточное соединение В2 (975 мг, 65%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение В3.

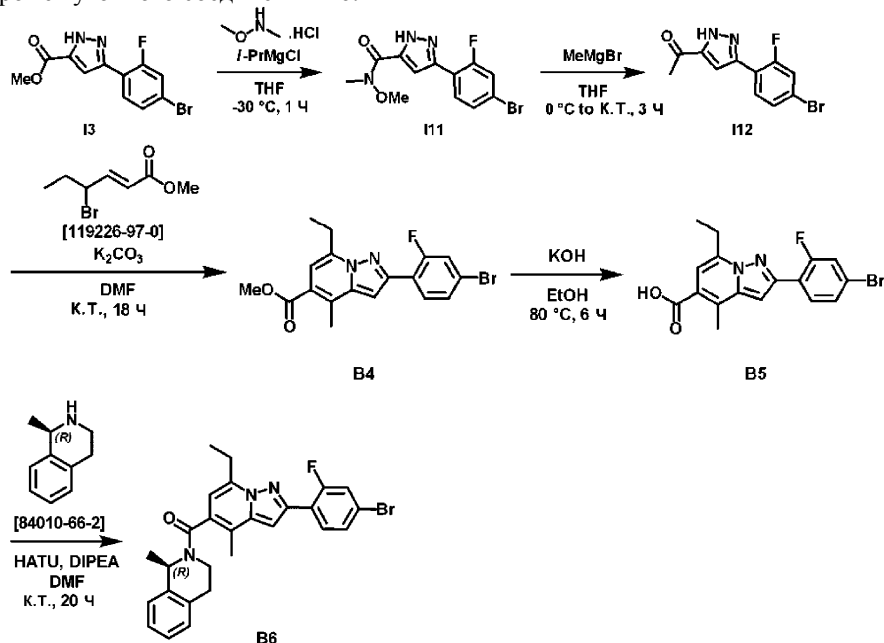
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-этилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



В3

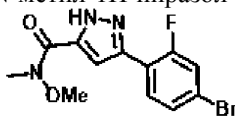
Смесь промежуточного соединения В2 (500 мг, 1,25 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина [84010-66-2] (220 мг, 1,5 ммоль), HATU (640 мг, 1,68 ммоль) и DIPEA (640 мкл, 3,71 ммоль) в  $DMF$  (25 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя  $EtOAc$  и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя  $EtOAc$ . Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ ( $SiOH$  с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, впрыск жидкой фазы ( $DCM$ ), градиент подвижной фазы: гептан/ $EtOAc$  от 90:10 до 0:100), получая промежуточное соединение В3 (622 мг, колич. выход) в виде белой пены.

Синтез промежуточного соединения В6.



Промежуточное соединение I11.

3-(4-Бром-2-фторфенил)-N-метокси-N-метил-1H-пиразол-5-карбоксамид.

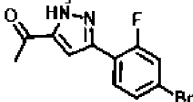


I11

Смесь промежуточного соединения I3 (500 мг, 1,67 ммоль) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (489 мг, 5,02 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали при -30°C атмосфере азота. Добавляли изопропилмагнийхлорид (2,0 М в THF, 5,0 мл, 10,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением 1 н. водного раствора HCl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение I11 (538 мг, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение I12.

1-[3-(4-Бром-2-фторфенил)-1H-пиразол-5-ил]этан-1-он.

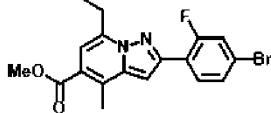


I12

В атмосфере азота к раствору промежуточного соединения I11 (538 мг, 1,64 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в Et<sub>2</sub>O, 1,1 мл, 3,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакцию гасили водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение I12 (447 мг, 96%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение B4.

Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбоксилат.

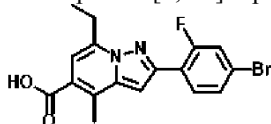


B4

Смесь промежуточного соединения I12 (380 мг, 1,34 ммоль), метил-4-бромгекс-2-еноата [119226-97-0] (365 мг, 1,50 ммоль, чистота 85%) и карбоната калия (388 мг, 2,81 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение B4 (182 мг, 35%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение B5.

2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбоновая кислота.

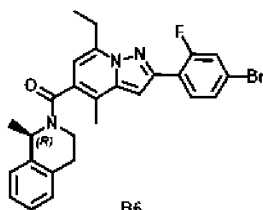


B5

Гидроксид калия (100 мг, 1,52 ммоль, чистота 85%) вносили в раствор промежуточного соединения B4 (200 мг, 0,51 ммоль) в EtOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub>. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение B5 (180 мг, 93%).

Промежуточное соединение B6.

(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

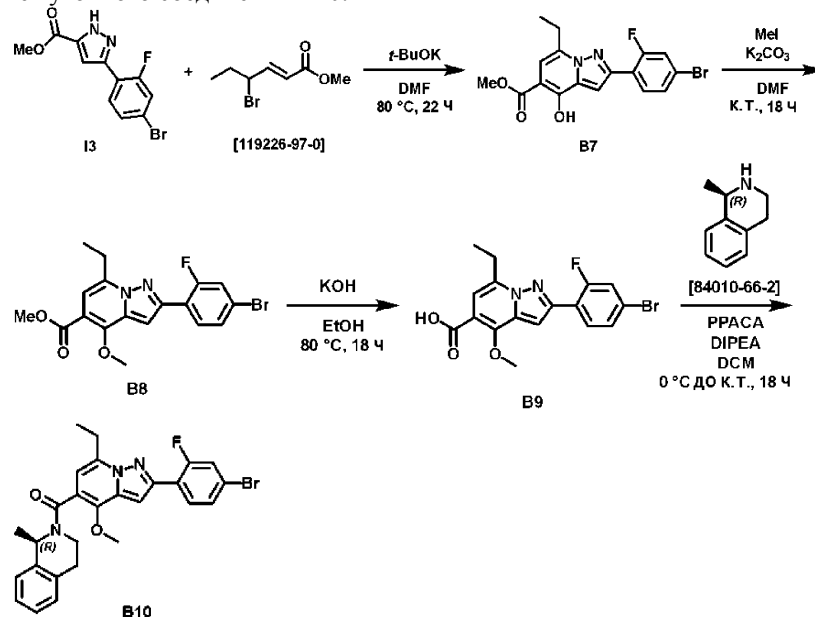


B6

Смесь промежуточного соединения B5 (180 мг, 0,48 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (83,4 мг, 0,57 ммоль), NATU (246 мг, 0,65 ммоль) и DIPEA (246 мкл, 1,43 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc.

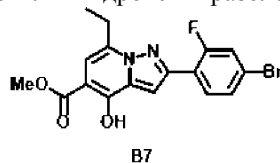
Объединенные органические экстракты сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 0:100), получая промежуточное соединение B6 (232 мг, 96%) в виде белой пены.

Синтез промежуточного соединения B10.



Промежуточное соединение B7.

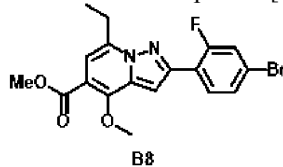
Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этил-4-гидроксипиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения I3 (5,78 г, 19,3 ммоль), метил-4-бромгекс-2-еноата [119226-97-0] (11,0 г; 42,9 ммоль) и трет-бутоксид калия (8,00 г, 71,3 ммоль) в ДМФ (120 мл) перемешивали при 80 °C в течение 18 ч. Вносили дополнительное количество промежуточного соединения I2 (1,60 г, 6,30 ммоль) и трет-бутоксид калия (2,00 г, 17,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение еще 4 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и  $H_2O$ . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 65:35), получая промежуточное соединение B7 (1,85 г, 24%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение B8.

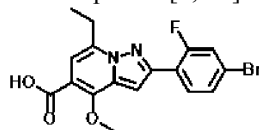
Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения B7 (100 мг, 0,25 ммоль), метилиодида (19,0 мкл, 305 мкмоль) и карбоната калия (70,3 мг, 0,51 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и  $H_2O$ . Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над  $MgSO_4$ , отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение B8 (85 мг, 82%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение В9.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоновая кислота.

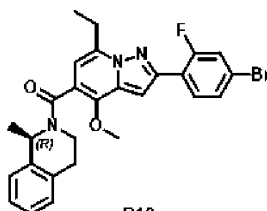


В9

Гидроксид калия (41,1 мг, 0,62 ммоль, чистота 85%) вносили в раствор промежуточного соединения В8 (85,0 мг, 0,21 ммоль) в EtOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли, используя EtOAc, и добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub>. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение В9 (80 мг, 97%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение В10.

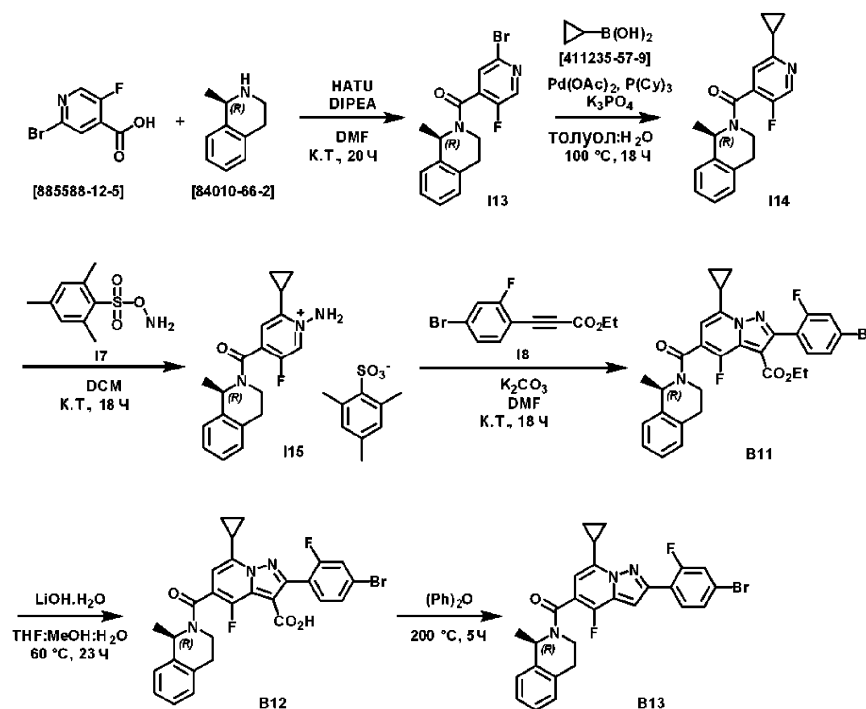
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-этил-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



В10

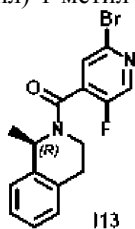
Смесь промежуточного соединения В9 (80,0 мг, 0,20 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина [84010-66-2] (34,8 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (174 мкл, 1,01 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли РРАСА (50 мас.% в EtOAc, 0,30 мл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc, и добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub>. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение В10 (83 мг, 78%) в виде пены белого цвета.

Синтез промежуточного соединения В13.



Промежуточное соединение I13.

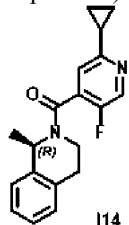
(1R)-2-(2-Бром-5-фторпиридин-4-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



Смесь 2-бром-5-фторизоникотиновой кислоты [885588-12-5] (1,00 г, 4,55 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина [84010-66-2] (803 мг, 5,45 ммоль), NATU (2,34 г 6,14 ммоль) и DIPEA (2,34 мл, 13,5 ммоль) в DMF (50 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и соляной раствор. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 0:100) с получением промежуточного соединения I13 (1,62 г, колич. выход).

Промежуточное соединение I14.

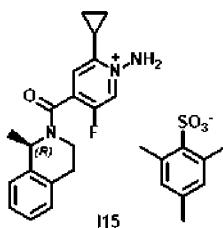
(1R)-2-(2-Циклопропил-5-фторпиридин-4-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



К раствору промежуточного соединения I13 (1,50 г, 4,30 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту [411235-57-9] (738 мг, 8,59 ммоль), трехосновный фосфат калия (2,28 г, 10,7 ммоль), трициклогексилфосфин (361 мг, 1,29 ммоль) и H<sub>2</sub>O (4,5 мл). Смесь продували азотом (3 раза) и вносили ацетат палладия (145 мг, 644 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 90:10 и от 50:50 до 85:15), получая промежуточное соединение I14 (1,15 г, 86%) в виде бесцветной смолы.

Промежуточное соединение I15.

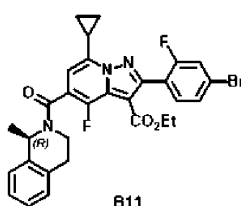
1-Амино-2-циклопропил-5-фтор-4-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил]пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонат.



Смесь промежуточного соединения I14 (1,24 г, 4,00 ммоль) и промежуточного соединения I7 (1,00 г, 4,65 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение I15 (1,88 г, 90%) в виде белой пены.

Промежуточное соединение B11.

Этил-2-(4-бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-4-фтор-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил]пирозоло[1,5-a]пиридин-3-карбоксилат.

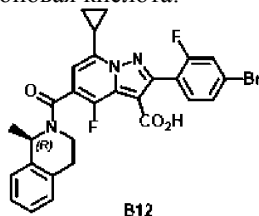


Смесь промежуточного соединения I15 (1,00 г, 1,90 ммоль), промежуточного соединения I8

(550 мкл, 2,03 ммоль) и карбоната калия (526 мг, 3,81 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение В11 (515 мг, 45%) в виде желтой пены.

Промежуточное соединение В12.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-4-фтор-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота.

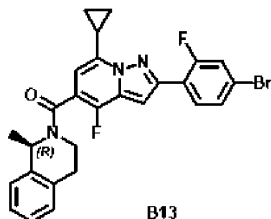


В12

К раствору промежуточного соединения В11 (515 мг, 0,87 ммоль) в THF (6 мл) и H<sub>2</sub>O (4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (545 мг, 13,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (545 мг, 13,0 ммоль) и MeOH (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub> до тех пор, пока pH не достиг значения 6, и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали с помощью H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение В12 (520 мг, колич. выход) в виде светло-желтой смолы.

Промежуточное соединение В13.

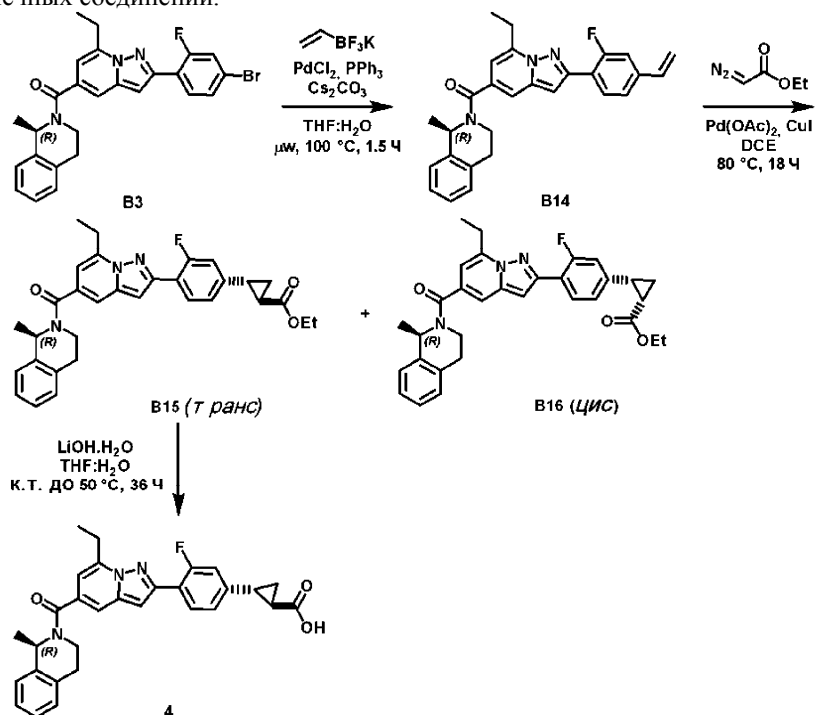
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-7-циклопропил-4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



В13

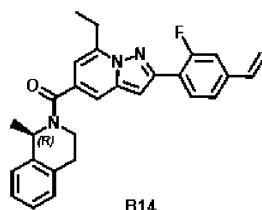
Раствор промежуточного соединения В12 (520 мг, 0,87 ммоль) в дифениловом эфире (5 мл) перемешивали при 200°C в течение 5 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 80:20), получая промежуточное соединение В13 (129 мг, 28%) в виде грязно-белой пены.

Синтез конечных соединений.



Промежуточное соединение B14.

(1R)-2-[2-(4-Этенил-2-фторфенил)-7-этилпиразоло[1,5-a]пиридин-5-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

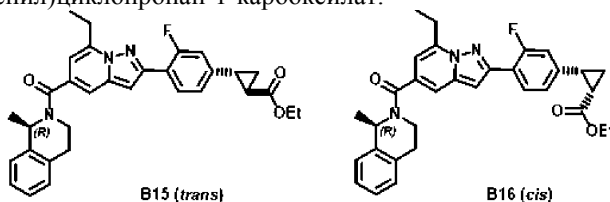


Хлорид палладия (7,00 мг, 39,5 мкмоль) вносили в дегазированную смесь промежуточного соединения B3 (400 мг, 0,81 ммоль), винилтрифторбората калия [13682-77-4] (325 мг, 2,43 ммоль), карбоната цезия (1,20 г, 3,68 ммоль) и трифенилфосфина (30,0 мг, 114 мкмоль) в THF и H<sub>2</sub>O (9:1, 15 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и органическую фазу промывали, используя H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение B14 (249 мг, 70%) в виде белой пены.

Промежуточные соединения B15 и B16.

B15: Этил-транс-2-(4-{7-этил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

B16: Этил-цис-2-(4-{7-этил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

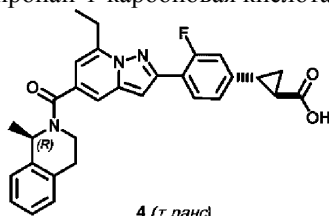


Смесь промежуточного соединения B14 (249 мг, 567 мкмоль), йодида меди (43,2 мг, 227 мкмоль) и ацетата палладия (25,4 мг, 113 мкмоль) в DCE (3 мл) перемешивали при 80°C. Этилдиазоацетат [623-73-4] (чистота 85%, 0,42 мл, 3,40 ммоль) добавляли с помощью шприцевого насоса в течение 2 ч и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®.

Фильтрат выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 80 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение В15 (33 мг, 11%) в виде белой пены и промежуточное соединение В16 (30 мг, 10%) в виде бесцветной смолы.

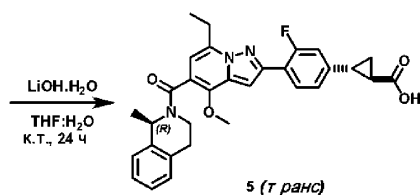
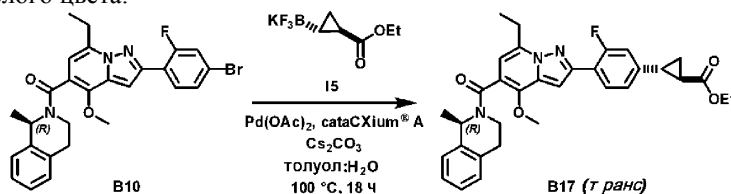
Соединение 4.

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



4 (т.ранс)

К раствору промежуточного соединения В15 (33,0 мг, 62,8 мкмоль) в THF (1,8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,75 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (13,3 мг, 318 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч, а затем при 50°C в течение еще 18 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и MeCN (1:1), и лиофилизировали, получая соединение 4 (23 мг, 74%) в виде твердого вещества белого цвета.

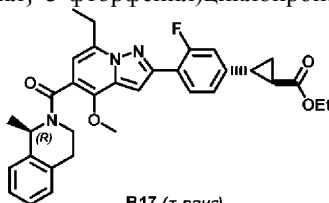


5 (т.ранс)

Соединение 5

Промежуточное соединение В17.

Этил-транс-2-(4-{7-этил-4-метокси-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



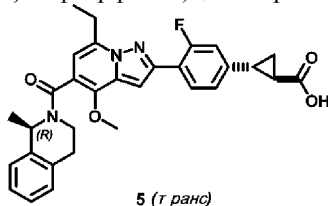
В17 (т.ранс)

В смесь промежуточного соединения В10 (68,0 мг, 0,13 ммоль), промежуточного соединения 15 (цис:транс 14:86, 29,5 мг, 0,13 ммоль) и карбоната цезия (118 мг, 0,36 ммоль) в толуоле (1,5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,15 мл) вносили cataCXium® A (10,8 мг, 30,2 мкмоль) и ацетат палладия (4,92 мг, 2,19 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение В17 (43 мг, 60%) в виде белой пены.

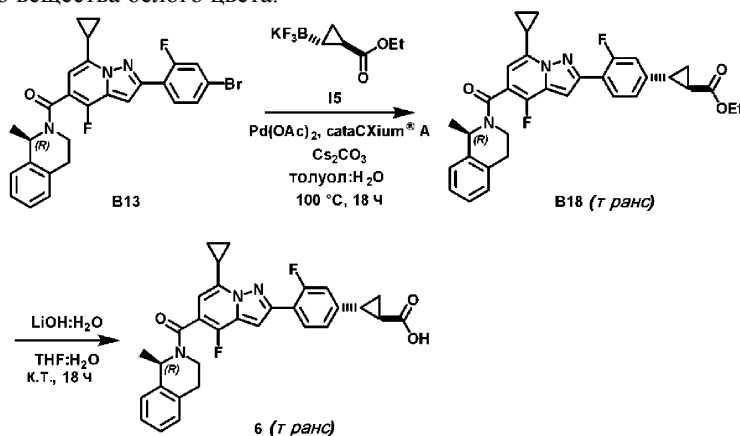


## Соединение 5.

транс-2-(4-{7-Этил-4-метокси-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



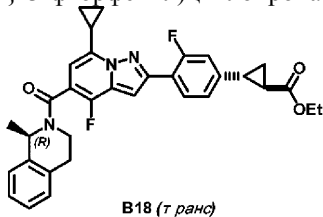
К раствору промежуточного соединения В17 (43,0 мг, 77,4 мкмоль) в THF (2,4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли гидроксида лития моногидрат (17,9 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкой фазы (MeCN, 2-3 мл), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCM от 75:25 до 35:65). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали, получая соединение 5 (27 мг, 66%) в виде твердого вещества белого цвета.



## Соединение 6

## Промежуточное соединение I33.

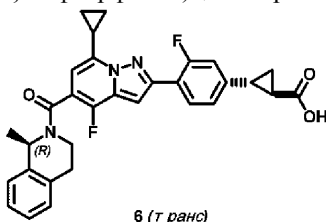
Этил-транс-2-(4-{7-циклопропил-4-фтор-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



В смесь промежуточного соединения В13 (50,0 мг, 95,7 мкмоль), промежуточного соединения I5 (цис:транс 14:86, 42,1 мг, 0,19 ммоль) и карбоната цезия (93,6 мг, 0,29 ммоль) в толуоле (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,1 мл) вносили cataCXium® A (8,24 мг, 23,0 мкмоль) и ацетат палладия (3,44 мг, 15,3 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 60:40), получая промежуточное соединение В18 (36 мг, 68%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

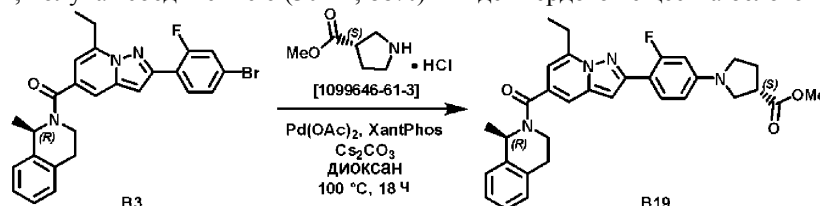
Соединение 6.

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



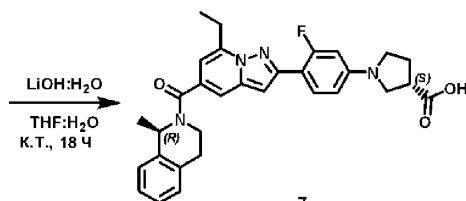
6 (т.ранс)

К раствору промежуточного соединения В18 (36,0 мг, 64,8 мкмоль) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,9 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (15,0 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток растворяли в MeCN и H<sub>2</sub>O (1:1) и лиофилизировали, получая соединение 6 (30 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета.



B3

B19

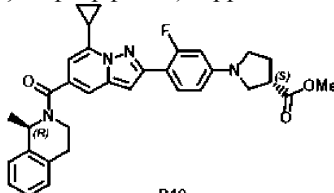


7

Соединение 7

Промежуточное соединение I34.

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

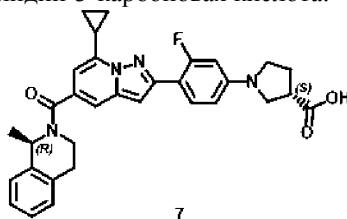


B19

В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение В3 (36,0 мг, 73,1 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [1099646-61-3] (15,0 мг, 90,6 мкмоль), карбонат цезия (70,0 мг, 215 мкмоль) и XantPhos (5,00 мг, 8,64 мкмоль) и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (1,5 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (2,00 мг, 8,91 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г Grace®, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 50:50), получая промежуточное соединение В19 (36 мг, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

## Соединение 7.

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

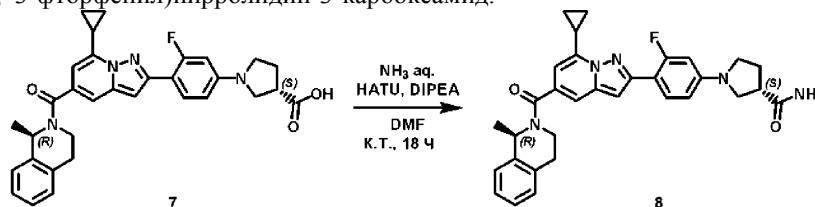


7

К раствору промежуточного соединения В19 (36,0 мг, 66,7 мкмоль) в THF (2 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (15,0 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкой фазы (MeOH, H<sub>2</sub>O), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 90:10 до 50:50). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и лиофилизировали, получая соединение 7 (8 мг, 23%) в виде твердого вещества бледно-розового цвета.

## Соединение 8.

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

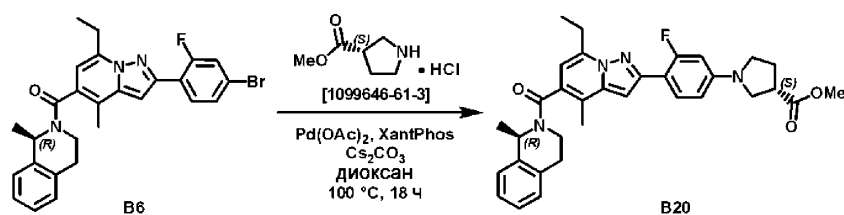


7

8

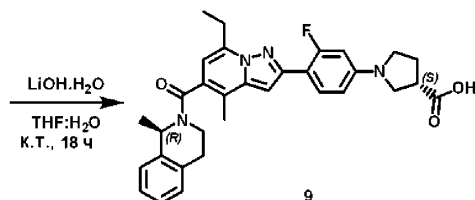
Смесь промежуточного соединения 7 (100 мг, 0,19 ммоль), HATU (108 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (98 мкл, 0,57 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч.

Добавляли аммиак (28% в H<sub>2</sub>O, 64 мкл, 0,95 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли. Органическую фазу промывали 1%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, загрузка твердой фазы (Celite®), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 65:35 до 25:75). Фракции, содержащие продукт, объединяли, упаривали под вакуумом и лиофилизировали, получая соединение 8 (50 мг, 50%) в виде твердого вещества желтого цвета.



B6

B20

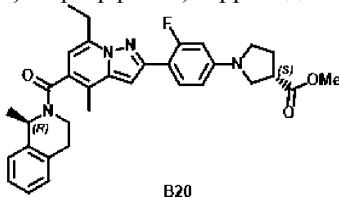


9

## Соединение 9

Промежуточное соединение I35.

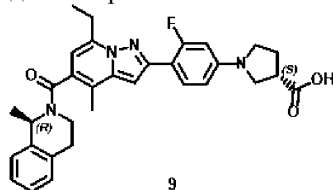
Метил-(3S)-1-(4-{7-этил-4-метил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



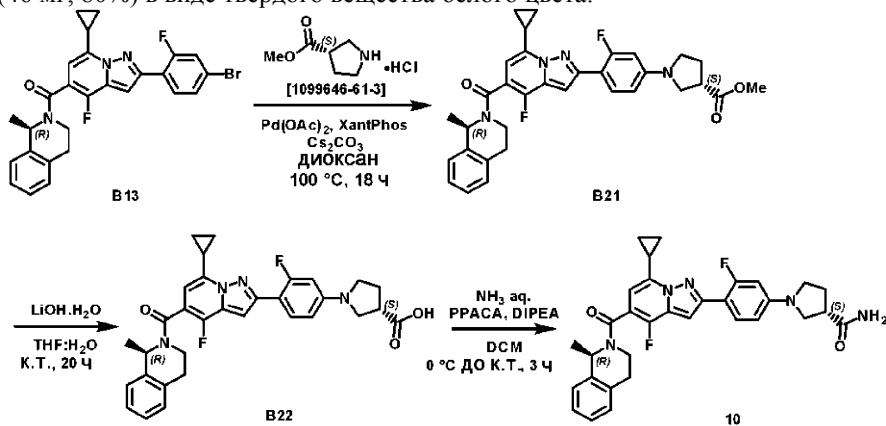
В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение B6 (75,0 мг, 148 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [1099646-61-3] (30,4 мг, 183 мкмоль), карбонат цезия (142 мг, 435 мкмоль) и XantPhos (10,1 мг, 17,5 мкмоль) и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (3 мл) и смесь снова продували азотом. Добавляли ацетат палладия (4,05 мг, 18,0 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 50 г Merck, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 50:50), получая промежуточное соединение B20 (59 мг, 72%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 9.

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

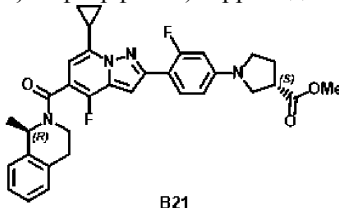


К раствору промежуточного соединения B20 (59,0 мг, 106 мкмоль) в THF (3,3 мл) и H<sub>2</sub>O (1,4 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (24,6 мг, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкой фазы (MeCN, MeOH, H<sub>2</sub>O), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 75:25 до 35:65). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали в вакууме и лиофилизировали, получая соединение 9 (46 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета.



Промежуточное соединение В21.

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

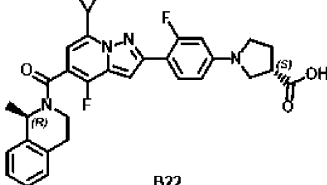


В21

Смесь промежуточного соединения В13 (74,0 мг, 142 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (28,3 мг, 171 мкмоль) и карбоната цезия (142 мг, 435 мкмоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) продували азотом. Добавляли ацетат палладия (3,54 мг, 15,8 мкмоль) и XantPhos (8,50 мг, 14,7 мкмоль) и смесь снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 20 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 40:60), получая промежуточное соединение В21 (47 мг, 58%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Промежуточное соединение В22.

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

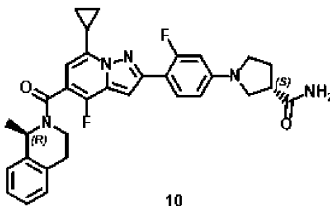


В22

К раствору промежуточного соединения В21 (45,0 мг, 78,9 мкмоль) в THF (0,6 мл) и H<sub>2</sub>O (0,2 мл) добавляли гидроксида лития моногидрат (18,3 мг, 437 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали под вакуумом, получая промежуточное соединение В22 (43 мг, 98%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 10.

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

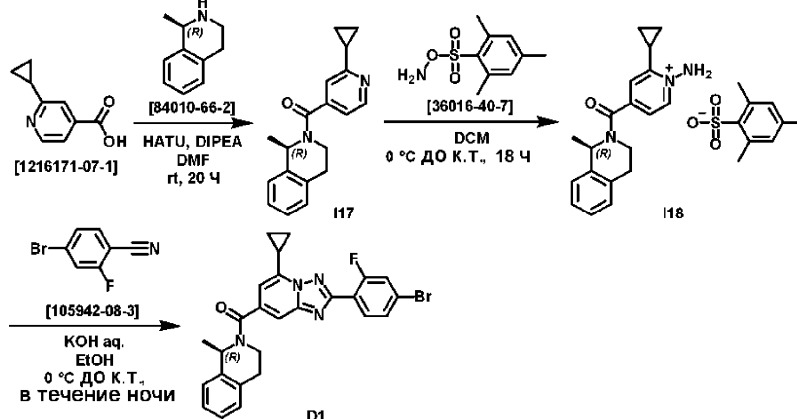


10

Смесь промежуточного соединения В22 (43,0 мг, 77,3 мкмоль) и DIPEA (70 мкл, 406 мкмоль) в DCM (1 мл) перемешивали при 0°C. Медленно при 0°C добавляли PPACA (50 мас.% в EtOAc, 0,12 мл, 202 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли аммиак (28%-ный в H<sub>2</sub>O, 25 мкл, 371 мкмоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали 10%-ным водным раствором KHSO<sub>4</sub> и соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью обращенной фазы (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, впрыск жидкой фазы (MeCN, MeOH, H<sub>2</sub>O), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 90:10 до 25:75). Фракции, содержащие продукт, объединяли и разбавляли, используя EtOAc. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub>. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя MeCN и H<sub>2</sub>O (1:1), и лиофилизировали, получая соединение 10 (17 мг, 40%) в виде твердого вещества белого цвета.

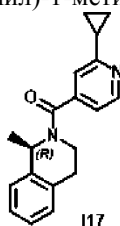
Триазолопиридины.

Синтез промежуточных продуктов триазолопиридина.



Промежуточное соединение I17.

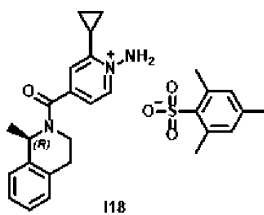
(1R)-2-(2-Циклопропилпиридин-4-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



Смесь 2-циклопропилпиридин-4-карбоновой кислоты [1216171-07-1] (730 мг, 4,47 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина [84010-66-2] (790 мг, 5,37 ммоль), HATU (2,21 г, 5,82 ммоль) и DIPEA (2,3 мл, 13,4 ммоль) в DMF (26 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу дважды экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 70:30 до 20:80), получая промежуточное соединение I17 (1,25 г, 96%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I18.

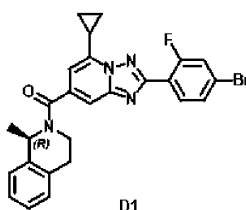
1-Амино-2-циклопропил-4-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил]пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензол-1-сульфонат.



К суспензии о-(2,4,6-триметилбензолсульфонил)гидроксиламина [36016-40-7] (1,46 г, 6,77 ммоль) в DCM (12 мл), охлажденной на ледяной бане, по каплям добавляли раствор промежуточного соединения I17 (1,80 г, 6,16 ммоль) в DCM (3,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя Et<sub>2</sub>O, до тех пор пока не наблюдали выпадение осадка. Осадок отфильтровывали и промывали Et<sub>2</sub>O, получая первую порцию промежуточного соединения I18 (2,5 г, 80%). Фильтрат концентрировали в вакууме, получая вторую порцию промежуточного соединения I18 (600 мг, 20%).

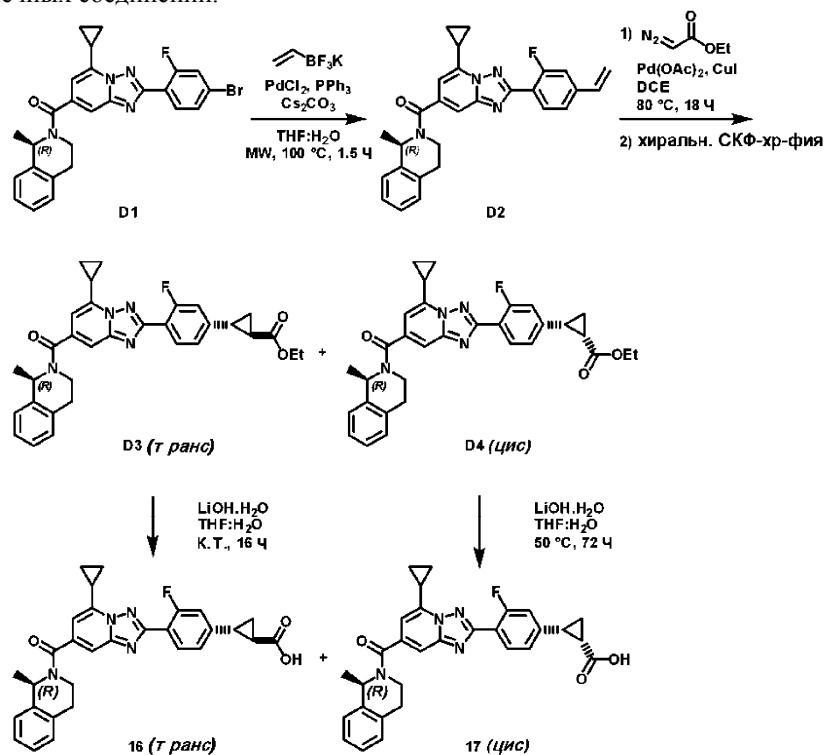
Промежуточное соединение D1.

(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-циклопропил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.



Смесь промежуточного соединения D1 (500 мг, 985 мкмоль) и 4-бром-2-фторбензонитрила [105942-08-3] (217 мг, 1,08 ммоль) в EtOH (10 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли гидроксид калия (2,0 М в H<sub>2</sub>O, 542 мкл, 1,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (3 раза). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20 до 50:50), получая промежуточное соединение D1 (87 мг, 17%) в виде белой пены.

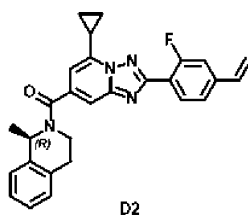
Синтез конечных соединений.



Соединения 16 и 17

Промежуточное соединение D2.

(1R)-2-[5-Циклопропил-2-(4-этинил-2-фторфенил)-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.

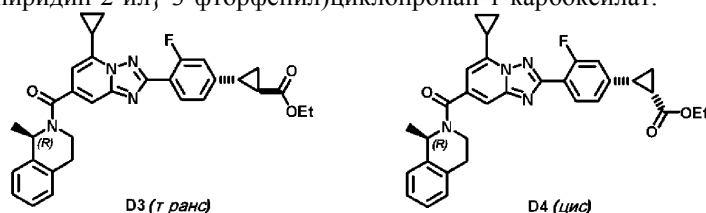


Хлорид палладия (1,82 мг, 10,3 мкмоль) вносили в дегазированную смесь промежуточного соединения D1 (116 мг, 0,23 ммоль), винилтрифторбората калия [13682-77-4] (92,2 мг, 0,69 ммоль), карбоната цезия (325 мг, 1,00 ммоль) и трифенилфосфина (8,05 мг, 30,7 мкмоль) в THF и H<sub>2</sub>O (9:1, 3,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C, используя одномодовый микроволновой реактор (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью в диапазоне от 0 до 400 Вт в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и органическую фазу промывали, используя H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 40:60) с получением промежуточного соединения D2 (83 мг, 80%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточные соединения D3 и D4.

D3: Этил-транс-2-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

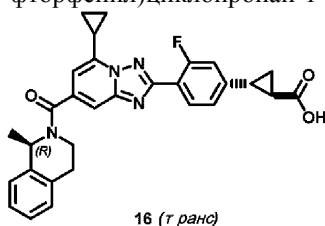
D4: Этил-цис-2-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



Смесь промежуточного соединения D2 (225 мг, 497 мкмоль), йодида меди(I) (9,47 мг, 49,7 мкмоль), ацетата палладия (11,2 мг, 49,7 мкмоль) в DCE (4,0 мл) перемешивали при 80°C и этилдиазоацетат (0,37 мл, 2,98 ммоль, чистота 85%) в DCE (1,6 мл) добавляли с помощью шприцевого насоса в течение 4 ч. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь (140 мг) объединяли с другой фракцией (81 мг) и очищали препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 220 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 70:30 до 40:60), получая промежуточное соединение D3 (65 мг, 18%) и промежуточное соединение D4 (45 мг, 12%) в виде бесцветных масел.

Соединение 16.

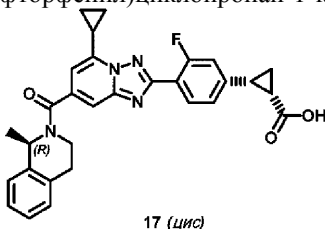
транс-2-(4-{5-Циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.



К раствору промежуточного соединения D3 (65,0 мг, 0,12 ммоль) в THF (1,1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (15,2 мг, 0,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH от 80:19,5:0,5 до 40:58,5:1,5), получая соединение 16 (42 мг, 68%).

Соединение 17.

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

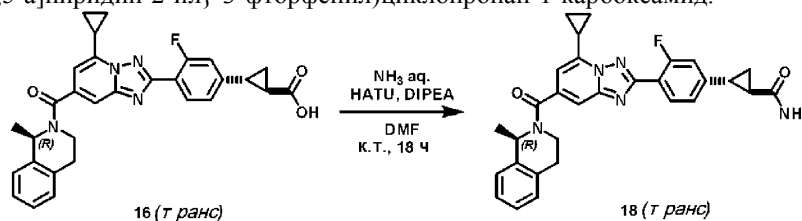


К раствору промежуточного соединения D4 (45,0 мг, 83,5 мкмоль) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (11,0 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Вносили дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (11,0 мг, 0,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 72 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub>, до тех пор пока pH не достиг значения 6, и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc/AcOH от 80:19,5:0,5 до 40:58,5:1,5), получая соединение 17 (33 мг, 77%).

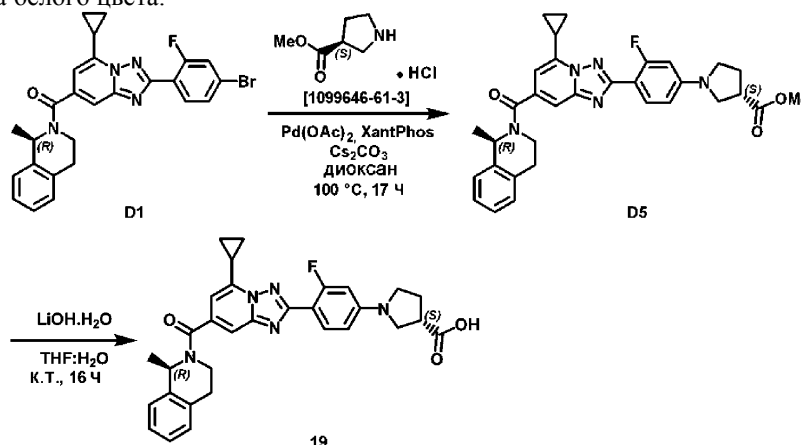


Соединение 18.

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



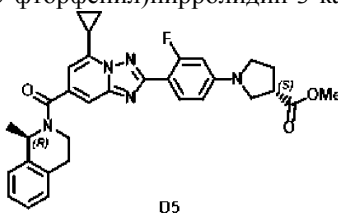
Смесь промежуточного соединения 16 (18,0 мг, 35,3 мкмоль), HATU (20,1 мг, 52,9 мкмоль) и DIPEA (18 мкл, 106 мкмоль) в DMF (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H<sub>2</sub>O, 12 мкл, 176 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20). Остаток лиофилизировали (MeCN/H<sub>2</sub>O), получая соединение 18 (11 мг, 61%) в виде твердого вещества белого цвета.



Соединение 19

Промежуточное соединение D5.

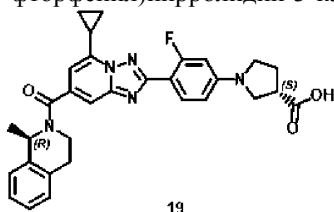
Метил-(3S)-1-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение D1 (85 мг, 168 мкмоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [1099646-61-3] (33,4 мг, 0,20 ммоль), карбонат цезия (164 мг, 505 мкмоль) и XantPhos (9,73 мг, 16,8 мкмоль) и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (2,5 мл) и смесь снова продували азотом. Вносили ацетат палладия (3,78 мг, 16,8 мкмоль) и смесь продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 20:80), получая промежуточное соединение D5 (82 мг, 88%) в виде желтого масла.

Соединение 19.

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

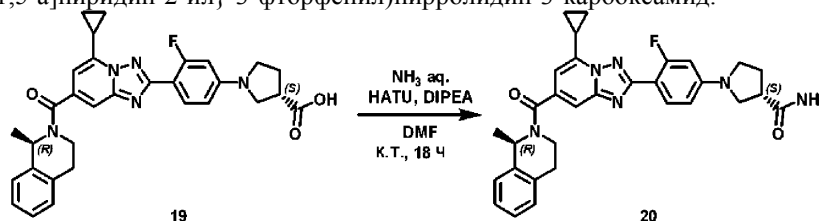


19

Добавляли моногидрат гидроксида лития (18,6 мг, 0,44 ммоль) в раствор промежуточного соединения D5 (82,0 мг, 14,8 мкмоль) в THF (1,86 мл) и H<sub>2</sub>O (580 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub> до обеспечения pH 6 и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Сырую смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 80:20:0,5 до 0:97,5:2,5). Остаток выпаривали вместе с MeCN и сушили под вакуумом при 50°C в течение 16 ч, получая масло (60 мг, 96%). Вторую очистку проводили с помощью препаративной ЖХ (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 90:10 до 50:50). Продукт растворяли в MeCN, получая соединение 19 (48 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета.

Соединение 20.

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



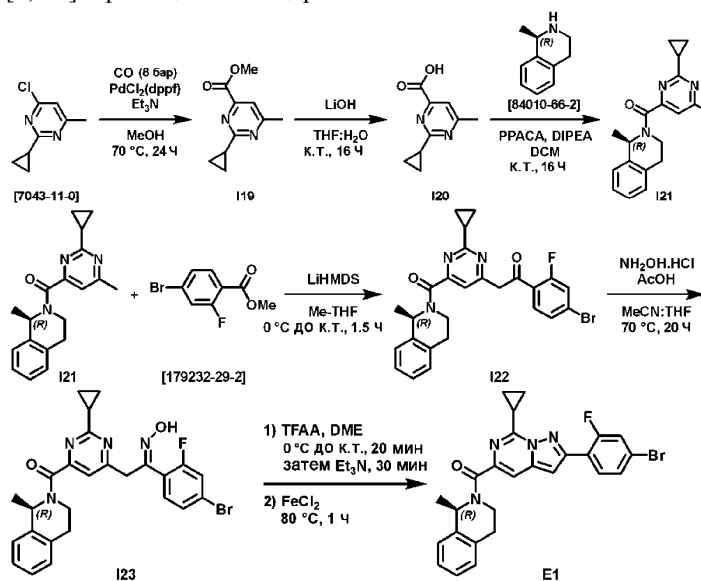
19

20

Смесь промежуточного соединения 19 (180 мг, 334 мкмоль), HATU (190 мг, 500 мкмоль) и DIPEA (107 мкл, 1,00 ммоль) в DMF (9,2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28%-ный в H<sub>2</sub>O, 113 мкл, 1,67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1%-ным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 30 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/i-PrOH, от 100:0 до 80:20). Остаток растворяли в EtOH и сушили в вакууме при 50°C в течение 16 ч, получая соединение 20 (70 мг, 39%) в виде твердого вещества белого цвета.

Пиразоло[1,5-с]пиримидины.

Синтез пиразоло[1,5-с]пиримидинового ядра.

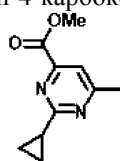


I23

E1

Промежуточное соединение I19.

Метил-2-циклопропил-6-метилпиримидин-4-карбоксилат.

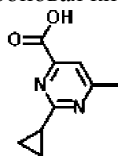


I19

В автоклаве смесь 4-хлор-2-циклопропил-6-метилпиримидина [7043-11-0] (1,00 г, 5,93 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,6 мл, 11,8 ммоль) в метаноле (20 мл) продували азотом (3 раза). Вносили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (217 мг, 297 мкмоль). Смесь продували CO (3 раза). В автоклаве создавали давление CO, равное 8 бар, и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли, используя DCM и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 40:60), получая промежуточное соединение I19 (1,07 г, 94%) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I20.

2-Циклопропил-6-метилпиримидин-4-карбоновая кислота.

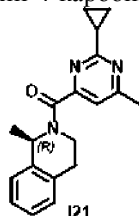


I20

К раствору промежуточного соединения I19 (1,07 г, 5,57 ммоль) в THF (36 мл) и H<sub>2</sub>O (18 мл) добавляли гидроксид лития (266 мг, 11,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 3 и смесь разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором и H<sub>2</sub>O (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха, получая промежуточное соединение I20 (678 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета.

Промежуточное соединение I21.

(1R)-2-(2-Циклопропил-6-метилпиримидин-4-карбонил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин.

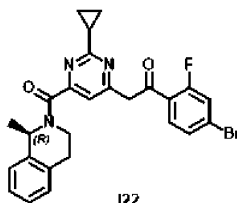


I21

PPACA [68957-94-8] (50 мас.% в ДМФ, 4,8 мл, 8,11 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения I20 (578 мг, 3,24 ммоль) и (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолина [84010-66-2] (554 мг, 3,76 ммоль) при 0°C. Добавляли раствор DIPEA (2,8 мл, 16,2 ммоль) в DCM (16 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь объединяли с другой фракцией (50 мг, 281 мкмоль) и разбавляли, используя EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1 М водным раствором NaOH (дважды) и соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 80:20 до 30:70), получая промежуточное соединение I21 (1,1 г) в виде бесцветного масла.

Промежуточное соединение I22.

1-(4-Бром-2-фторфенил)-2-{2-циклопропил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил]пиримидин-4-ил}этан-1-он.

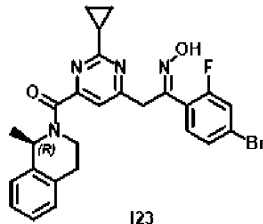


I22

Бис(триметилсилил)амид лития (1,0 М в ТГФ, 6,1 мл, 6,10 ммоль) по каплям добавляли к смеси промежуточного соединения I21 (895 мг, 2,91 ммоль) и метил-4-бром-2-фторбензоата [179232-29-2] (714 мг, 3,06 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (7,4 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до к. т. и перемешивали при этой температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением H<sub>2</sub>O при 0°C. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого состояния. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 30:70), получая промежуточное соединение I22 (1,38 г, 93%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Промежуточное соединение I23.

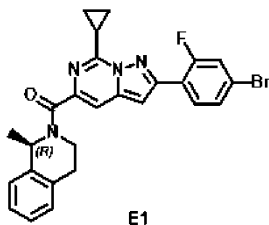
N-[1-(4-Бром-2-фторфенил)-2-{2-циклопропил-6-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиримидин-4-ил}этилиден]гидроксиламин.



Гидроксиламина гидрохлорид (957 мг, 13,8 ммоль) и натриевую соль уксусной кислоты (1,13 г, 13,8 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения I22 (1,40 г, 2,75 ммоль) в MeCN (13 мл) и ТГФ (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 20:80) с получением промежуточного соединения I23 (920 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

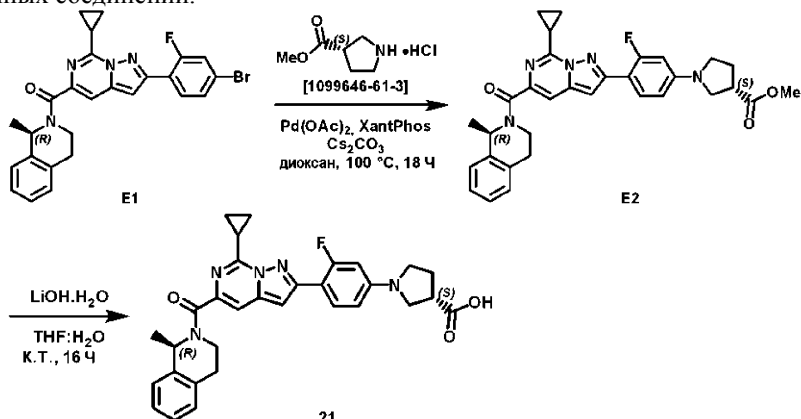
Промежуточное соединение E1.

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



Трифторуксусный ангидрид (244 мкл, 1,76 ммоль) по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения I23 (920 мг, 1,76 ммоль) в DME (3,8 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 20 мин. Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли Et<sub>3</sub>N (489 мкл, 3,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин. Смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли хлорид железа(II) (223 мг, 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и разбавляли, используя EtOAc. Суспензию фильтровали через слой Celite®. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, введение жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения E1 (659 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества.

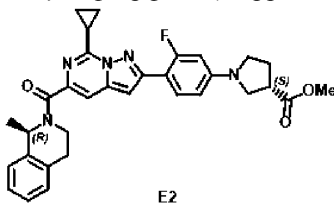
Синтез конечных соединений.



Соединение 21

Промежуточное соединение E2.

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

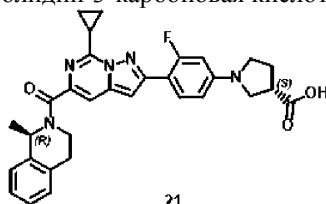


E2

Смесь промежуточного соединения E1 (659 мг, 1,30 ммоль), (S)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорида [1099646-61-3] (316 мг, 1,56 ммоль) и карбоната цезия (1,27 г, 3,91 ммоль) в 1,4-диоксане (13,5 мл) во флаконе с завинчивающейся крышкой продували азотом. Вносили XantPhos (75 мг, 130 мкмоль) и ацетат палладия (29,3 мг, 130 мкмоль) и реакцию снова продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Фильтрат декантировали и органическую фазу промывали, используя H<sub>2</sub>O (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровали 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 90:10 до 60:40) с получением промежуточного соединения E2 (622 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества.

Соединение 21.

(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-карбоновая кислота.

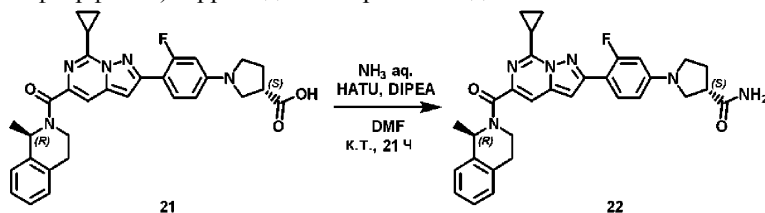


21

К раствору промежуточного соединения E2 (72,0 мг, 0,13 ммоль) в THF (1 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (10,9 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> до достижения pH 6 и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 2 ч, получая соединение 20 (53 мг, 76%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

## Соединение 22.

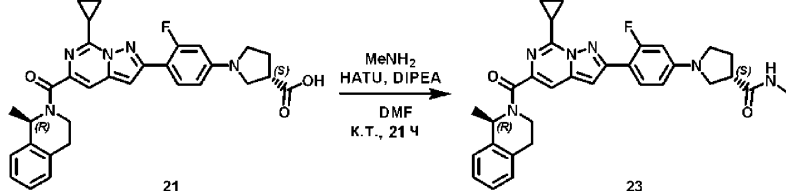
(3S)-1-(4-{7-циклопропил-5-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]пиразоло[1,5-с]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксамид.



К смеси соединения 21 (150 мг, 256 мкмоль, чистота 92%) и DIPEA (132 мкл, 767 мкмоль) в DMF (1,4 мл) добавляли HATU (146 мг, 384 мкмоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин и добавляли аммиак (0,5 М в 1,4-диоксане, 7,6 мл, 3,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Вносили дополнительное количество аммиака (0,5 М в 1,4-диоксане, 2,6 мл, 1,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали 1 М водным раствором NaOH (дважды) и соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли раствором DCM и MeOH (8:2) и твердое вещество отфильтровывали, получая первую фракцию (16 мг). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 98:2 до 80:20), получая вторую фракцию (20 мг). Водный слой подкисляли 3 М водным раствором HCl до pH 1, а затем экстрагировали, используя DCM (дважды), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом, получая третью фракцию (40 мг). Фракции объединяли и очищали флэш-хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, сухая загрузка (SiOH), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 98:2 до 80:20). Остаток (34 мг) высушивали под высоким вакуумом при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 22 (30 мг, 22%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

## Соединение 23.

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

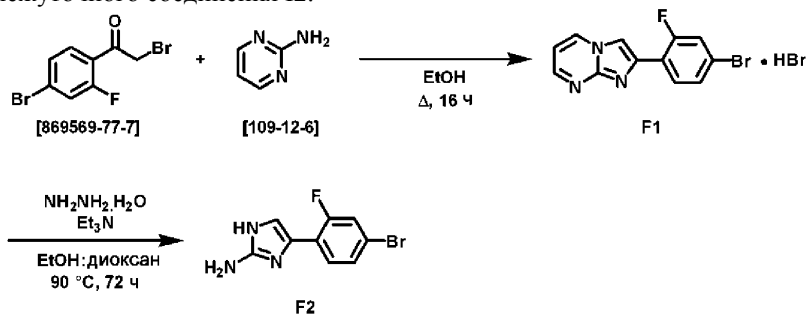


К смеси соединения 21 (150 мг, 256 мкмоль, чистота 92%) и DIPEA (154 мкл, 895 мкмоль) в DMF (1,4 мл) добавляли HATU (146 мг, 384 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин и добавляли метиламин (2,0 М в THF, 448 мкл, 895 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Вносили дополнительное количество метиламина (2,0 М в THF, 448 мкл, 895 мкмоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение еще 5 ч. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, соляным раствором и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. 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). Остаток выпаривали вместе с MeCN, а затем - с EtOAc и сушили в высоком вакууме при 60°C в течение 16 ч, получая соединение 23 (72 мг, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета.

## Имидазо[1,2-а]пиримидины.

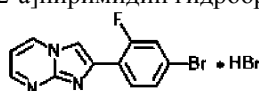
## Синтез промежуточных соединений.

## Синтез промежуточного соединения I2.



Промежуточное соединение F1.

2-(4-Бром-2-фторфенил)имидазо[1,2-а]пиримидин гидробромид.

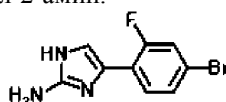


F1

Смесь 1-(4-бром-2-фторфенил)-2-бром-1-этанона [869569-77-7] (5,00 г, 16,9 ммоль) и 2-аминопиридина [109-12-6] (1,61 г, 16,9 ммоль) в EtOH (300 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и полученный осадок отфильтровывали, получая первую порцию промежуточного соединения F1 (1,2 г, 19%). Фильтрат частично упаривали под вакуумом и осадок отфильтровывали, получая вторую порцию промежуточного соединения F1 (1,4 г, 22%).

Промежуточное соединение F2.

4-(4-Бром-2-фторфенил)-1H-имидазол-2-амин.

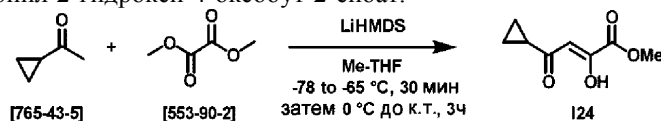


F2

Смесь промежуточного соединения F1 (2,25 г, 6,03 ммоль), Et<sub>3</sub>N (1,26 мл, 9,05 ммоль) и гидразина моногидрата (2,34 мл, 48,3 ммоль) в EtOH (70 мл) и 1,4-диоксане (45 мл) перемешивали при 90°C в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (один раз). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток (1,54 г) растворяли в DCM. Осадок отфильтровывали и сушили, получая промежуточное соединение F2 (1,01 г, 65%).

Синтез промежуточного соединения I24.

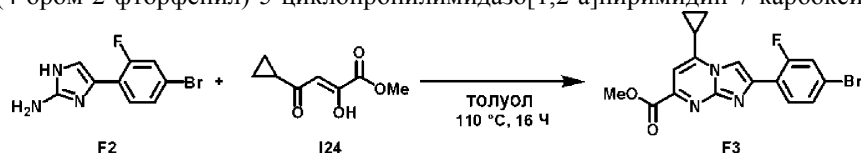
Метил-4-циклопропил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат.



В смесь бис(триметилсилил)амида лития (500 г, 2,99 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (3,5 л) в 6-литровом реакторе без рубашки, оборудованном механическим перемешиванием, в атмосфере азота при -78°C за 30 мин вносили циклопропилметилкетон [765-43-5] (255 мл, 2,73 моль). [В ходе этой операции температуру поддерживали ниже -65°C.] Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, а затем за 10 мин при 0°C в атмосфере азота добавляли к раствору диметилксалата [553-90-2] (321 г, 2,72 моль) в 2-метилтетрагидрофуране (2,5 л) в 10-литровом реакторе без рубашки, оборудованном механической мешалкой. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и медленно нагревали до к. т. Реакционную смесь гасили, добавляя 3 н. водный раствор HCl (2 л). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь (620 г) очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 750 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 70:30), получая промежуточное соединение I24 (468 г, 96%) в виде бесцветного масла. Продукт кристаллизовался при выстаивании.

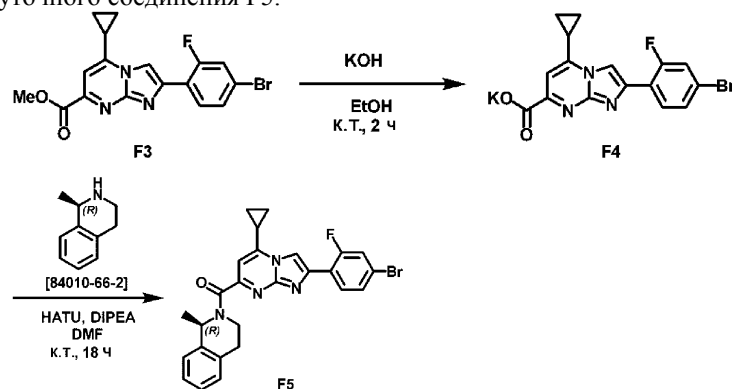
Синтез промежуточного соединения F3.

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



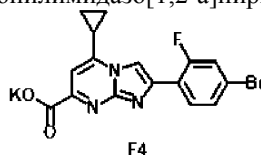
Смесь промежуточного соединения F2 (653 мг, 2,55 ммоль) и промежуточного соединения I24 (639 мг, 3,57 ммоль) в толуоле (29 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Растворитель упаривали досуха. Остаток растирали в MeOH и твердое вещество отфильтровывали, получая промежуточное соединение F3 (578 мг, 58%).

Синтез промежуточного соединения F5.



Промежуточное соединение F4.

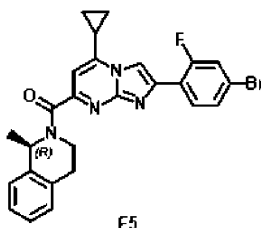
2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-циклопропилимидазо[1,2-а]пиримидин-7-карбоксилат калия.



Смесь промежуточного соединения F3 (528 мг, 1,35 ммоль) и гидроксида калия (152 мг, 2,71 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь объединяли с другой фракцией (50 мг, 128 мкмоль). Суспензию отфильтровывали. Твердое вещество сушили и выпаривали вместе с толуолом (дважды), получая промежуточное соединение F4 (484 мг, 79%).

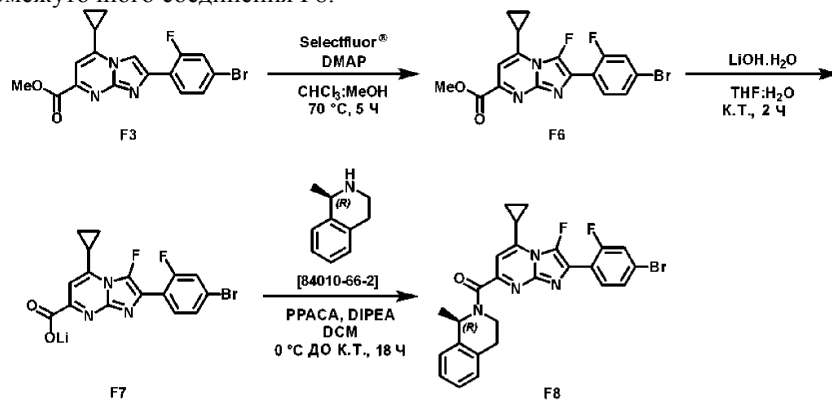
Промежуточное соединение F5.

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



К смеси промежуточного соединения F4 (260 мг, 0,63 ммоль), (1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (111 мг, 0,75 ммоль) и DIPEA (0,43 мл, 2,52 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли HATU (477 мг, 1,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O, соляной раствор и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40), получая промежуточное соединение F5 (306 мг, 96%) в виде грязно-белой пены.

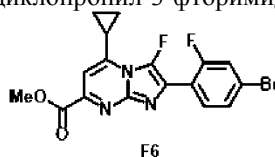
Синтез промежуточного соединения F8.





Промежуточное соединение F6.

Метил-2-(4-бром-2-фторфенил)-5-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-а]пиримидин-7-карбоксилат.

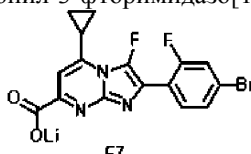


F6

В пробирку Шленка помещали смесь промежуточного соединения F3 (242 мг, 0,62 ммоль), selectfluor® (264 мг, 744 мкмоль) и DMAP (83,0 мг, 0,68 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (7,5 мл) и MeOH (7,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Вносили дополнительное количество selectfluor® (132 мг, 372 мкмоль) и DMAP (45,0 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Вносили следующее дополнительное количество selectfluor® (132 мг, 372 мкмоль) и DMAP (45,0 мг, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение еще 22 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь объединяли с другой партией (269 мг, 0,69 ммоль) и очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/EtOAc от 90:10 до 70:30). Вторую очистку проводили с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/(EtOAc/MeOH 9:1) от 90:10 до 70:30), получая промежуточное соединение F6 (153 мг, 29%).

Промежуточное соединение F7.

2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-а]пиримидин-7-карбоксилат лития.

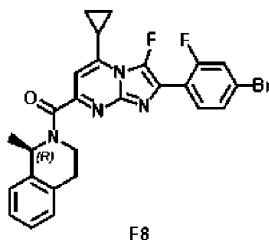


F7

К раствору промежуточного соединения F6 (153 мг, 375 мкмоль) в THF (11 мл) и H<sub>2</sub>O (2,5 мл) добавляли гидроксида лития моногидрат (47,2 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и выпаривали вместе с толуолом (дважды), получая промежуточное соединение F7 (153 мг, колич. выход) в виде желтоватого твердого вещества.

Промежуточное соединение F8.

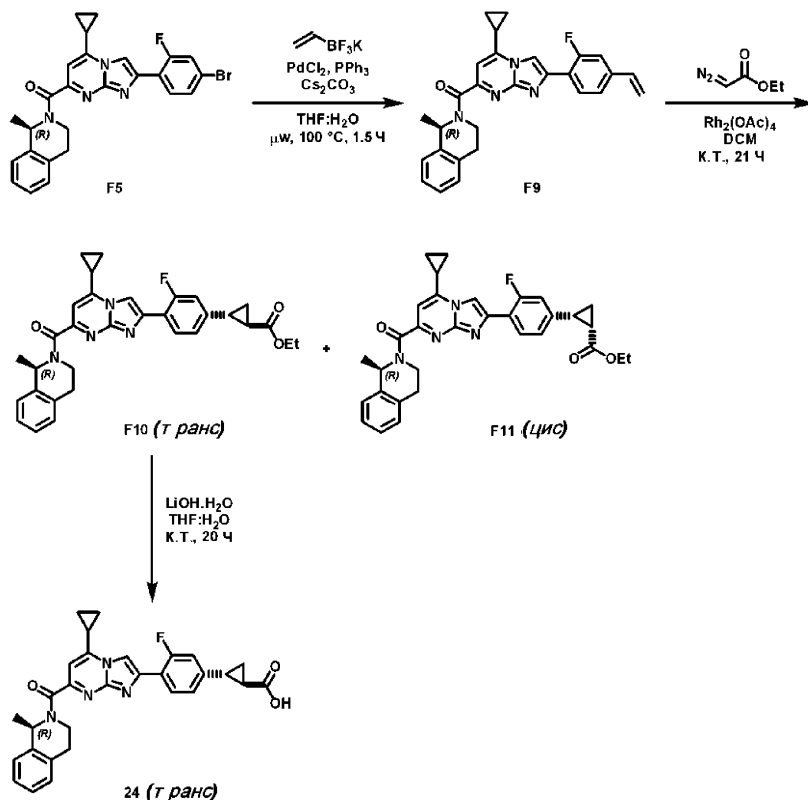
(1R)-2-[2-(4-Бром-2-фторфенил)-5-циклопропил-3-фторимидазо[1,2-а]пиримидин-7-карбонил]-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин.



F8

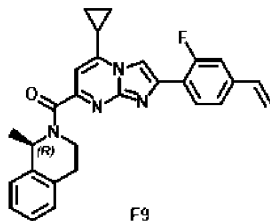
Смесь промежуточного соединения F7 (138 мг, 0,35 ммоль), (R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина [84010-66-2] (62,0 мг, 0,42 ммоль) и DIPEA (304 мкл, 1,76 ммоль) в DCM (1 мл) перемешивали при 0°C. Медленно добавляли PPASA (50 мас.% в EtOAc, 521 мкл, 875 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем при к. т. в течение 18 ч. Вносили дополнительное количество (R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (26,0 мг, 0,18 ммоль) и PPASA (50 мас.% в EtOAc, 208 мкл, 350 мкмоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при к. т. еще 22 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и органическую фазу экстрагировали. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкости (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40), получая промежуточное соединение F8 (80 мг, 44%) в виде желтоватой смолы.

## Синтез конечных соединений.



Промежуточное соединение F9.

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

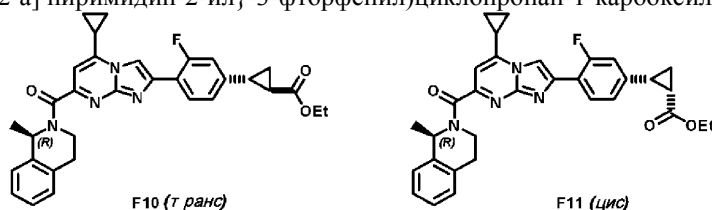


Хлорид палладия(II) (5,00 мг, 28,8 мкмоль) вносили в дегазированную смесь промежуточного соединения F5 (324 мг, 641 мкмоль), винилтрифторбората калия (258 мг, 1,92 ммоль), карбоната цезия (909 мг, 2,79 ммоль) и трифенилфосфина (22,0 мг, 83,8 мкмоль) в THF и H<sub>2</sub>O (9:1, 10 мл). Реакционную смесь нагревали при 100°C в одномодовом микроволновом реакторе (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество хлорида палладия(II) (5,00 мг, 28,8 мкмоль) и трифенилфосфина (22,0 мг, 83,8 мкмоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в одномодовом микроволновом реакторе (Biotage® Initiator EXP 60) с выходной мощностью от 0 до 400 Вт в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и органическую фазу промывали, используя H<sub>2</sub>O, высушивали над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами правильной формы, 30 мкм, 12 г Interchim®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 60:40), получая промежуточное соединение F9 (207 мг, 71%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Промежуточные соединения F10 и F11.

F10: Этил-транс-2-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.

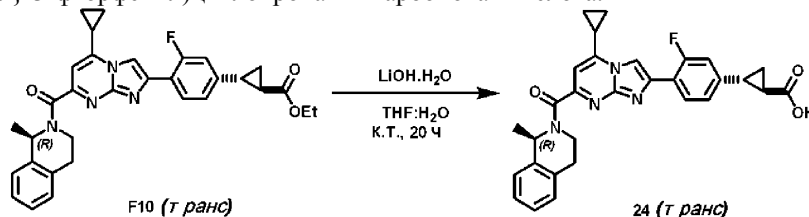
F11: Этил-цис-2-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоксилат.



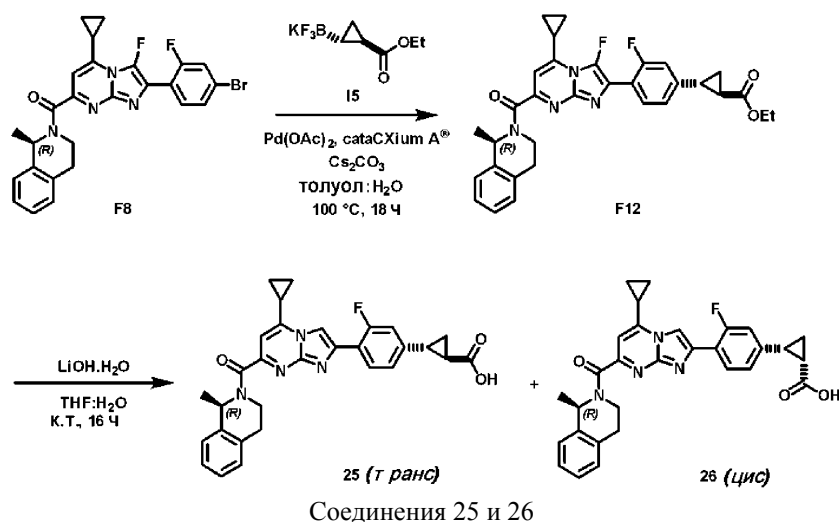
В атмосфере азота с помощью шприцевого насоса в течение 40 мин раствор этилдиазоацетата [623-73-4] (150 мкл, 1,21 ммоль) в DCM (4 мл) вносили в смесь промежуточного соединения F9 (182 мг, 402 мкмоль) и димера ацетата родия (9,00 мг, 40,7 мкмоль) в DCM (9 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Дополнительное количество этилдиазоацетата (150 мкл, 1,21 ммоль) в DCM (4 мл) вносили с помощью шприцевого насоса в течение 40 мин и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 24 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 90:10 до 70:30), получая три фракции в виде смеси диастереоизомеров (76 мг). Фракции снова очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 40 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc от 100:0 до 70:30), получая промежуточное соединение F10 (25 мг, 12%), промежуточное соединение F11 (11 мг, 5%) и смесь промежуточных соединений F10 и F11 (7 мг, 3%).

Соединение 24.

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

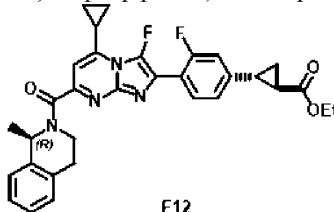


В раствор промежуточного соединения F10 (25,0 мг, 46,4 мкмоль) в THF (0,8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,4 мл) вносили гидроксида лития моногидрат (5,87 мг, 0,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и добавляли 10%-ный водный раствор KHSO<sub>4</sub> и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором воды и соляного раствора (1:1), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 4 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 96:4). Остаток (19 мг) очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (C18 с зернами сферической формы, 25 мкм, 40 г YMC-ODS-25, сухая загрузка (Celite®), градиент подвижной фазы: 0,2% водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>/MeCN от 85:15 до 45:55). Фракции, содержащие продукт, объединяли и добавляли 1 н. водный раствор HCl до pH 1. Водный слой экстрагировали трижды, используя DCM. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Твердое вещество (14 г) очищали с помощью нехиральной СКФ-хроматографии (неподвижная фаза: CHIRALPAK AS-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза: 70% CO<sub>2</sub>, 30% MeOH). Остаток солюбилизировали в MeOH (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 24 (7 мг, 30%) в виде рассыпчатого твердого вещества белого цвета.



Промежуточное соединение F12.

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

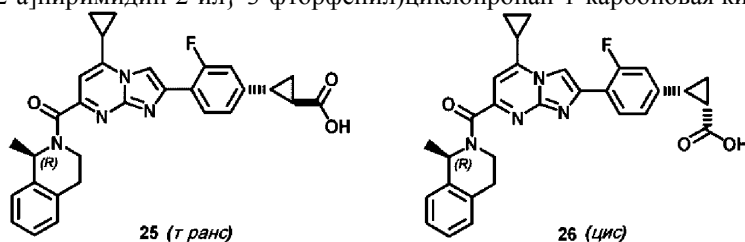


В смесь промежуточного соединения F8 (70,0 мг, 134 мкмоль), промежуточного соединения 15 (цис:транс 12:88, 32,4 мг, 147 мкмоль) и карбоната цезия (121 мг, 372 мкмоль) в толуоле (1,5 мл) и H<sub>2</sub>O (150 мкл) в атмосфере азота вносили cataCXium A® (11,1 мг, 31,0 мкмоль) и ацетат палладия (5,06 мг, 22,5 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 100:0 до 70:30), получая промежуточное соединение F12 (цис:транс 85:15, 56 мг, 75%) в виде бесцветной смолы.

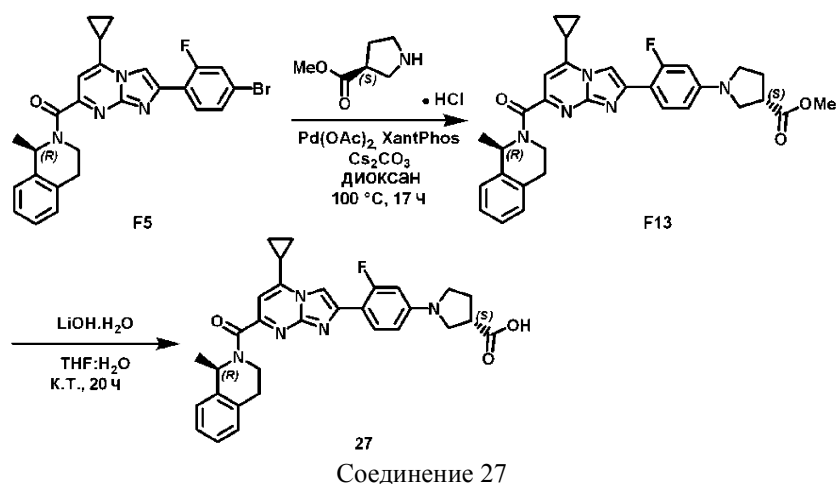
Соединения 25 и 26.

25: транс-2-(4-{5-циклопропил-3-фтор-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

26: цис-2-(4-{5-циклопропил-3-фтор-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-а]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)циклопропан-1-карбоновая кислота.

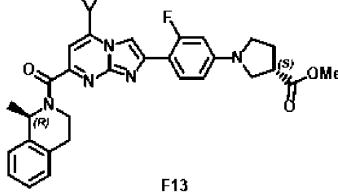


Моногидрат гидроксида лития (12,7 мг, 302 мкмоль) вносили в раствор промежуточного соединения F12 (цис:транс 85:15, 56,0 мг, 101 мкмоль) в THF (1,8 мл) и H<sub>2</sub>O (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub>. Водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали, используя H<sub>2</sub>O, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Смесь очищали с помощью нехиральной сверхкритической флюидной хроматографии (неподвижная фаза: диэтиламинопропил 5 мкм, 150×30 мм, подвижная фаза: 50% CO<sub>2</sub>, 50% MeOH), получая 2 фракции: А и В. Фракцию А (15 мг) солибилизировали в MeCN (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 25 (15 мг, 28%) в виде желтоватого рассыпчатого твердого вещества. Фракцию В (18 мг) солибилизировали в MeCN (2 мл), разбавляли водой (10 мл) и лиофилизировали, получая соединение 26 (18 мг, 34%) в виде желтоватого рассыпчатого твердого вещества.



Промежуточное соединение F13.

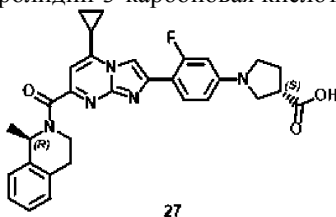
Метил (3S)-1-(4-{5-циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоксилат.



В герметичную пробирку загружали промежуточное соединение F5 (251 мг, 497 мкмоль), (5)-метилпирролидин-3-карбоксилата гидрохлорид [1099646-61-3] (98,7 мг, 596 мкмоль), карбонат цезия (485 мг, 1,49 ммоль) и XantPhos (28,7 мг, 49,7 мкмоль) и продували азотом. Добавляли 1,4-диоксан (7,5 мл) и смесь снова продували азотом. Вносили ацетат палладия (11,2 мг, 49,7 мкмоль). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100°C в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя EtOAc и H<sub>2</sub>O. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и растворитель выпаривали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г Grace®, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: гептан/EtOAc, от 90:10 до 50:50), получая промежуточное соединение F13 (187 мг, 68%) в виде желтой пены.

Соединение 27.

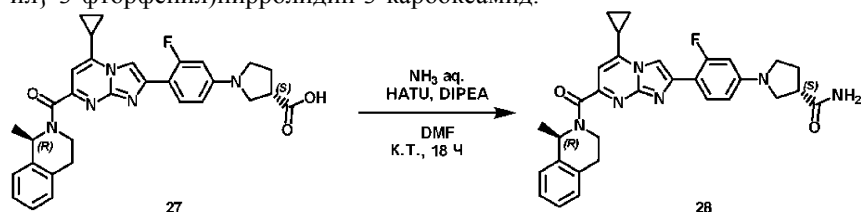
(3S)-1-(4-{5-Циклопропил-7-[(1R)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил]имидазо[1,2-a]пиримидин-2-ил}-3-фторфенил)пирролидин-3-карбоновая кислота.



К раствору промежуточного соединения F13 (175 мг, 316 мкмоль) в THF (4,2 мл) и H<sub>2</sub>O (1,8 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (40,0 мг, 953 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли соляным раствором и добавляли 10% водный раствор KHSO<sub>4</sub> и DCM. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя DCM (дважды). Объединенные органические экстракты промывали раствором H<sub>2</sub>O и рассола (1:1), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь растирали с MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 3 ч, получая соединение 27 (146 мг, 86%) в виде твердого вещества желтого цвета.

Соединение 28.

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



Смесь промежуточного соединения I94 (107 мг, 198 мкмоль), HATU (113 мг, 297 мкмоль) и DIPEA (107 мкл, 0,62 ммоль) в DMF (5,4 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Добавляли аммиак (28% в H<sub>2</sub>O, 68 мкл, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли, используя H<sub>2</sub>O и EtOAc. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали, используя EtOAc (дважды). Объединенные органические экстракты промывали соляным раствором (3 раза), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной ЖХ (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 12 г GraceResolv™, впрыск жидкой фазы (DCM), градиент подвижной фазы: DCM/MeOH от 100:0 до 96:4). Остаток растапливали в MeOH. Твердое вещество отфильтровывали и высушивали в глубоком вакууме при 50°C в течение 20 ч, получая соединение 28 (71 мг, 66%) в виде твердого вещества желтого цвета.

С. Идентификация соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР.

Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записывали на спектрометре Bruker Avance DRX 400 с применением внутренней дейтериевой стабилизации, оснащенном реверсивной измерительной головкой для детектирования двойного резонанса (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 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 миллионных долях (ppm) относительно TMS (δ=0 ppm), который применяли в качестве внутреннего стандарта, интеграция, мультиплетность (s=синглет, d=дублет, t=триплет, q=квартет, quin=квинтуплет, sex=секступлет, m=мультиплет, b=широкий или их комбинация), константа(константы) взаимодействия J указана(указаны) в герцах (Гц).

Соединение 1.

Основной ротамер (80%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,37 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,16-7,34 (m, 4H), 7,14 (dd, J=12,8, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 5,47-5,61 (m, 1H), 3,83-3,98 (m, 1H), 3,38-3,59 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,95 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,78 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,37 (br t, J=6,9 Гц, 3H).

Минорный ротамер (20%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,37 (br s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,16-7,34 (m, 4H), 7,14 (dd, J=12,8, 1,4 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,51 (br s, 1H), 4,94-5,11 (m, 1H), 4,39-4,60 (m, 1H), 3,38-3,59 (m, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,95 (q, J=7,3 Гц, 2H), 2,78 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,40-1,49 (m, 2H), 1,37 (br t, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,86 (s, 1H), 7,75 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27-7,40 (br s, 1H), 7,13-7,23 (m, 4H), 6,98-7,07 (m, 3H), 6,54-6,85 (br s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,41 (br t, J=11,2 Гц, 1H), 2,91-3,03 (m, 4H), 2,78 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,37 (t, J=7,4 Гц, 3H), 1,19-1,25 (m, 1H).

Соединение 3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,51 (br s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21-7,34 (m, 1H), 7,17 (br s, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,39-6,51 (m, 3H), 5,48 (s, 1H), 3,94 (s, 1H), 3,41-3,54 (m, 3H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,17-3,26 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 2H), 2,77 (br d, J=15,2 Гц, 1H), 2,12-2,28 (m, 2H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,36 (br t, J=7,3 Гц, 3H).

Соединение 4.

Основной ротамер (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,39 (br s, 1H), 8,07 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,32 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 6H), 6,86 (br s, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,71-3,84 (m, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,93-3,09 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,36-1,55 (m, 8H), 1,23 (br s, 1H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,39 (br s, 1H), 8,07 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,06-7,26 (m, 7H), 6,79 (br s, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 2,93-3,09 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 1H), 1,90-1,97 (m, 1H), 1,36-1,55 (m, 8H), 1,23 (br s, 1H).

Соединение 5.

Основной ротаметр (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,06 (br s, 1H), 7,97 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,26 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 6,96-7,20 (m, 6H), 6,55-6,70 (m, 1H), 5,58 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,51-4,08 (m, 4H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,74-3,13 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,27-1,42 (m, 5H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,06 (br s, 1H), 7,96 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,96-7,20 (m, 7H), 6,55-6,70 (m, 1H), 4,65-4,79 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 3,51-4,08 (m, 3H), 3,34-3,47 (m, 1H), 2,74-3,13 (m, 4H), 2,60-2,70 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,27-1,42 (m, 8H).

Соединение 6.

Основной ротаметр (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,39 (br s, 1H), 8,07 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 6H), 6,65 (d, J=6,1 Гц, 1H), 5,62 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=13,9, 3,8 Гц, 1H), 3,44-3,56 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,52 (d, J=7,1 Гц, 3H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,11-1,19 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,39 (br s, 1H), 8,06 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,09-7,27 (m, 7H), 6,65 (d, J=6,1 Гц, 1H), 4,82 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,59 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,24-3,29 (m, 1H), 2,82-2,98 (m, 2H), 2,68-2,78 (m, 1H), 1,89-2,00 (m, 1H), 1,39-1,49 (m, 5H), 1,11-1,19 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 2H).

Соединение 7.

Основной ротаметр (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,14-7,28 (m, 3H), 6,94 (d, J=4,1 Гц, 1H), 6,77 (br s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,78 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,47 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 3,14-3,24 (m, 3H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,90-3,07 (m, 1H), 2,75 (br d, J=17,3 Гц, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,34-1,46 (br s, 3H).

Минорный ротаметр (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,14-7,28 (m, 3H), 7,10 (br s, 1H), 6,94 (d, J=4,1 Гц, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,47 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,08-3,15 (m, 1H), 2,90-3,07 (m, 2H), 2,79-2,87 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 2H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,34-1,46 (br s, 3H).

Соединение 8.

Основной ротаметр (60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,08-7,35 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,95 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,78 (br s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 5,58 (br s, 1H), 3,78 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 3,44-3,53 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,08 (br quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,92-3,12 (m, 1H), 2,75 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,41 (br s, 3H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,08-7,35 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,95 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,71 (br s, 1H), 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,43 (dd, J=14,8, 1,6 Гц, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,55 (br s, 1H), 3,44-3,53 (m, 1H), 3,35-3,44 (m, 2H), 3,27-3,31 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,08 (br quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,92-3,12 (m, 1H), 2,79-2,88 (br s, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,41 (br s, 3H).

Соединение 9.

Основной ротаметр (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,91-8,01 (m, 1H), 7,33 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (br t, J=7,6 Гц, 1H), 7,07-7,21 (m, 2H), 6,84-7,00 (m, 1H), 6,32-6,74 (m, 3H), 5,63-5,72 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 3H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 3H), 2,85-3,01 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 2,37 (br s, 3H), 2,13-2,27 (m, 2H), 1,54 (br d, J=6,0 Гц, 3H), 1,32-1,45 (m, 3H).

Минорный ротаметр (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,91-8,01 (m, 1H), 7,07-7,21 (m, 4H), 6,84-7,00 (m, 1H), 6,32-6,74 (m, 3H), 4,74-4,79 (m, 1H), 3,44-3,55 (m, 3H), 3,32-3,38 (m, 3H), 3,13-3,22 (m, 3H), 2,85-3,01 (m, 2H), 2,31 (br s, 3H), 2,13-2,27 (m, 2H), 1,32-1,45 (m, 6H).

Соединение 10.

Основной ротаметр (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,98 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,23 (br t, J=7,1 Гц, 1H), 7,09-7,21 (m, 2H), 6,96-7,06 (m, 3H), 6,50-6,58 (m, 1H), 6,45 (br dd, J=14,8, 1,9 Гц,

<sup>1</sup>H), 5,62 (q, J=6,2 Гц, 1H), 3,65 (br d, J=14,8 Гц, 1H), 3,50 (br t, J=8,8 Гц, 2H), 3,34-3,44 (m, 3H), 3,09 (quin, J=7,5 Гц, 1H), 2,82-2,95 (m, 1H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,97 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,09-7,21 (m, 4H), 6,96-7,06 (m, 3H), 6,50-6,58 (m, 1H), 6,45 (br dd, J=14,8, 1,9 Гц, 1H), 4,81 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55-4,63 (m, 1H), 3,50 (br t, J=8,8 Гц, 2H), 3,34-3,44 (m, 2H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,09 (quin, J=7,5 Гц, 1H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,42 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,15 (br d, J=8,5 Гц, 2H), 0,96-1,08 (m, 2H).

Соединение 11.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 77°C) δ ppm 12,03 (br s, 1H), 8,32 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8,17 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,12-7,23 (m, 6H), 6,66 (s, 1H), 5,37 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,42 (br s, 1H), 2,97 (ddd, J=16,7, 11,4, 6,0 Гц, 1H), 2,77 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,29-2,37 (m, 1H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,48 (br dt, J=9,3, 4,8 Гц, 1H), 1,38-1,44 (m, 1H), 1,13-1,17 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H).

Соединение 12.

Основной ротаметр (75%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,30 (br s, 1H), 7,09-7,25 (m, 5H), 6,95 (br s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,77 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,51 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,36-1,42 (m, 1H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,04-1,17 (m, 4H).

Минорный ротаметр (25%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (s, 1H), 8,33 (d, J=4,1 Гц, 1H), 8,19 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,09-7,25 (m, 6H), 6,95 (br s, 1H), 6,84 (br s, 1H), 4,95 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,03 (br s, 1H), 2,77 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 1,51 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,36-1,42 (m, 1H), 1,27-1,33 (m, 1H), 1,04-1,17 (m, 4H).

Соединение 13.

Основной ротаметр (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,31 (br s, 1H), 7,04-7,25 (m, 3H), 6,99 (br s, 1H), 6,69 (br s, 1H), 6,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,44 (d, J=14,5 Гц, 1H), 5,57 (br s, 1H), 3,74 (br s, 1H), 3,35-3,56 (m, 4H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,08 (quin, J=7,5 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,12 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,17 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (br s, 2H), 7,04-7,25 (m, 4H), 6,99 (br s, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,50 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 6,44 (d, J=14,5 Гц, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,54 (br s, 1H), 3,35-3,56 (m, 4H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,08 (quin, J=7,5 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,68-2,86 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,12 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H).

Соединение 14.

Основной ротаметр (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,80 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,06 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 3H), 7,04 (br s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,61 (br d, J=5,0 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=10,4 Гц, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 3H), 3,21 (br quin, J=7,1 Гц, 1H), 2,93-3,11 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 2H), 1,54 (br s, 3H).

Минорный ротаметр (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,52 (br s, 1H), 8,98 (br s, 1H), 8,80 (br d, J=3,5 Гц, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,06 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,09-7,27 (m, 4H), 6,97 (br s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,42 (dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,43-3,58 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 3H), 3,21 (br quin, J=7,1 Гц, 1H), 2,93-3,11 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 1H), 2,12-2,27 (m, 2H), 1,54 (br s, 3H).

Соединение 15.

Основной ротаметр (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,91-9,03 (m, 1H), 8,80 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,06 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 1H), 7,31 (br s, 1H), 7,09-7,26 (m, 3H), 7,03 (br s, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 6,50 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,38 (dd, J=15,1, 1,9 Гц, 1H), 5,61 (br d, J=4,7 Гц, 1H), 3,89 (br d, J=11,0 Гц, 1H), 3,50-3,59 (m, 1H), 3,47 (br t, J=8,8 Гц, 1H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 2H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,54 (br s, 3H).

Минорный ротаметр (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,91-9,03 (m, 1H), 8,80 (br d, J=3,2 Гц, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,06



(t, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (d, J=3,2 Гц, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,44-7,56 (m, 1H), 7,09-7,26 (m, 4H), 6,94-7,01 (m, 2H), 6,50 (dd, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 6,38 (dd, J=15,1, 1,9 Гц, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,47 (br t, J=8,8 Гц, 2H), 3,35-3,41 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 1H), 2,96-3,12 (m, 2H), 2,70-2,88 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 1,54 (brs, 3H).

Соединение 16.

Основной ротамер (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 8,10 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,28 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=13,2, 3,2, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 2,69 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,53-2,55 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 3H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 4H).

Минорный ротамер (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 8,10 (br t, J=7,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,14-7,28 (m, 4H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,79 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,53-4,59 (m, 1H), 3,23-3,29 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,53-2,55 (m, 1H), 1,94-2,00 (m, 1H), 1,50-1,55 (m, 3H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 4H).

Соединение 17.

Основной ротамер (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,03 (br s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-7,26 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=13,6, 4,1 Гц, 1H), 3,41-3,49 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,53 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,38 (td, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 1,16-1,27 (m, 4H).

Минорный ротамер (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,03 (br s, 1H), 8,03-8,10 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-7,26 (m, 3H), 7,04-7,13 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,79 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,56 (br dd, J=12,5, 4,9 Гц, 1H), 3,22-3,29 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,65-2,73 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,49 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,38 (td, J=8,1, 4,9 Гц, 1H), 1,16-1,27 (m, 4H).

Соединение 18.

Основной ротамер (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,32 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,14-7,25 (m, 5H), 6,98 (br s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,64 (br dd, J=13,9, 3,5 Гц, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,69 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,53 (br d, J=6,9 Гц, 3H), 1,41 (br dt, J=9,5, 4,5 Гц, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 4H).

Минорный ротамер (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,11 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,14-7,25 (m, 4H), 7,08-7,13 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,78 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,93-3,04 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 1,94-1,99 (m, 1H), 1,48 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 1,41 (br dt, J=9,5, 4,5 Гц, 1H), 1,32-1,37 (m, 1H), 1,15-1,27 (m, 4H).

Соединение 19.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,63 (br s, 1H), 8,02 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,32 (br d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,2, 1,6 Гц, 1H), 5,58 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,65 (br dd, J=13,4, 3,6 Гц, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,69 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,13-1,27 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,63 (br s, 1H), 8,02 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,03-7,13 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,54 (dd, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 6,46 (dd, J=14,2, 1,6 Гц, 1H), 4,78 (q, J=7,3 Гц, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 3,48-3,57 (m, 2H), 3,36-3,47 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 2,93-3,05 (m, 1H), 2,81-2,86 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,49 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 1,13-1,27 (m, 4H).

Соединение 20.

Основной ротамер (70%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,26 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,1 Гц, 1H), 5,58 (q, J=7,1 Гц, 1H), 3,65 (br d, J=13,6 Гц, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 3H), 3,34-3,37 (m, 1H), 3,09 (quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 1H), 2,69 (br d, J=17,7 Гц, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,52 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 2H).

Минорный ротамер (30%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,01 (br t, J=8,6 Гц, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,14-7,26 (m, 2H), 7,04-7,14 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,52 (dd, J=8,8, 1,3 Гц, 1H), 6,43 (br d, J=14,1 Гц, 1H), 4,78 (q, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 3H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,09

(quin, J=7,6 Гц, 1H), 2,92-3,04 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,49 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,19-1,27 (m, 2H), 1,08-1,18 (m, 2H).

Соединение 21.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,06-7,17 (m, 1H), 7,02 (d, J=3,8 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (br dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,50 (q, J=6,7 Гц, 1H), 3,94 (br dd, J=13,4, 4,3 Гц, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,19-3,30 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,77 (br d, J=16,4 Гц, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,56 (br s, 1H), 8,02 (t, J=9,0 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,06-7,17 (m, 2H), 6,98 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,55 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,49 (br dd, J=14,7, 2,0 Гц, 1H), 5,06 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,50 (br dd, J=12,6, 5,0 Гц, 1H), 3,52-3,58 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 3H), 3,19-3,30 (m, 2H), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,80-2,86 (m, 1H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,14-2,22 (m, 1H), 1,56 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,20-1,38 (m, 4H).

Соединение 22.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,30 (br d, J=6,8 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (br dd, J=15,2, 1,6 Гц, 1H), 5,50 (q, J=6,4 Гц, 1H), 3,95 (br dd, J=13,9, 4,2 Гц, 1H), 3,50 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 3,35-3,46 (m, 3H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 2H), 2,73-2,87 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,50 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (t, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,17-7,25 (m, 2H), 7,05-7,16 (m, 2H), 6,96-7,05 (m, 2H), 6,53 (br d, J=8,8 Гц, 1H), 6,46 (br dd, J=15,2, 1,6 Гц, 1H), 5,05 (q, J=6,9 Гц, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 3,50 (br t, J=8,7 Гц, 1H), 3,35-3,46 (m, 3H), 3,20-3,31 (m, 2H), 3,00-3,14 (m, 1H), 2,73-2,87 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,56 (br d, J=6,5 Гц, 3H), 1,25-1,39 (m, 4H).

Соединение 23.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96-8,06 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (br d, J=7,3 Гц, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 1H), 7,01 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,50 (q, J=6,3 Гц, 1H), 3,94 (br d, J=9,5 Гц, 1H), 3,51 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 1H), 2,62 (br d, J=4,4 Гц, 3H), 2,05-2,24 (m, 2H), 1,50 (br d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,96-8,06 (m, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 2H), 6,98 (br d, J=2,8 Гц, 1H), 6,53 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 6,45 (br d, J=15,1 Гц, 1H), 5,06 (q, J=6,7 Гц, 1H), 4,46-4,54 (m, 1H), 3,51 (t, J=8,2 Гц, 1H), 3,34-3,47 (m, 3H), 3,19-3,29 (m, 2H), 3,01-3,13 (m, 1H), 2,73-2,85 (m, 2H), 2,62 (br d, J=4,4 Гц, 3H), 2,05-2,24 (m, 2H), 1,56 (br d, J=6,3 Гц, 3H), 1,21-1,39 (m, 4H).

Соединение 24.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 8,19 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,60 (q, J=6,6 Гц, 1H), 3,91 (br dd, J=13,7, 3,9 Гц, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 2,99-3,08 (m, 1H), 2,73 (br d, J=15,8 Гц, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 1,87-2,03 (m, 2H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,02-1,17 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,42 (br s, 1H), 8,38-8,43 (m, 1H), 8,19 (br t, J=8,0 Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 4H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,07 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,04 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,57 (br dd, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 3H), 1,87-2,03 (m, 2H), 1,59 (d, J=6,9 Гц, 3H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,02-1,17 (m, 3H).

Соединение 25.

Основной ротамер (65%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,82 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,26 (m, 5H), 6,98 (s, 1H), 5,59 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,91 (br dd, J=13,6, 3,8 Гц, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,73 (br d, J=16,1 Гц, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,53 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,39 (br s, 1H), 1,11-1,18 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,82 (t, J=8,0 Гц, 1H), 7,11-7,26 (m, 5H), 7,04 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,03 (q, J=6,6 Гц, 1H), 4,55 (br dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 3,44-3,52 (m, 1H), 2,98-3,07 (m, 1H), 2,83-2,96 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 3H), 1,88-1,94 (m, 1H), 1,58 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,39 (br s, 1H), 1,11-1,18 (m, 3H).

## Соединение 26.

Основной ротамер (65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,53-7,61 (m, 1H), 7,32 (d,  $J=7,3$  Гц, 1H), 7,05-7,26 (m, 6H), 5,54-5,63 (m, 1H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 2,73 (br dd,  $J=16,2, 2,4$  Гц, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H частично скрыт пиком ДМСО), 1,92 (br s, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,34-1,41 (m, 1H), 0,83-1,06 (m, 3H).

Минорный ротамер (35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,53-7,61 (m, 1H), 7,05-7,26 (m, 7H), 5,04 (quin,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 3H частично скрыт пиком ДМСО), 1,92 (br s, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,59 (dd,  $J=10,9, 6,8$  Гц, 3H), 1,43-1,49 (m, 1H), 1,34-1,41 (m, 1H), 0,83-1,06 (m, 3H).

## Соединение 27.

Основной ротамер (65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,55 (br s, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,09 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,32 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 3H), 6,93 (s, 1H), 6,55 (dt,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,49 (dd,  $J=14,8, 1,6$  Гц, 1H), 5,60 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,93 (br dd,  $J=13,7, 3,9$  Гц, 1H), 3,43-3,57 (m, 3H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,01-3,10 (m, 1H), 2,74 (br d,  $J=15,8$  Гц, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,53 (d,  $J=6,9$  Гц, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,02-1,13 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,55 (br s, 1H), 8,19-8,24 (m, 1H), 8,09 (t,  $J=9,0$  Гц, 1H), 7,15-7,26 (m, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,08 (d,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,55 (dt,  $J=8,8, 2,7$  Гц, 1H), 6,49 (dd,  $J=14,8, 1,6$  Гц, 1H), 5,07 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,57 (br dd,  $J=12,3, 4,4$  Гц, 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 2,83-2,97 (m, 2H), 2,14-2,29 (m, 2H), 1,59 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1,19-1,26 (m, 2H), 1,02-1,13 (m, 2H).

## Соединение 28.

Основной ротамер (65%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,20 (br s, 1H), 8,08 (br t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,32 (d,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,05-7,27 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,53 (br d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 6,46 (br d,  $J=14,7$  Гц, 1H), 5,60 (q,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,93 (br dd,  $J=13,9, 4,3$  Гц, 1H), 3,34-3,55 (m, 4H), 3,22-3,30 (m, 1H частично скрыт пиком  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,02-3,13 (m, 2H), 2,73 (br d,  $J=16,7$  Гц, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,53 (d,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,17-1,29 (m, 2H), 0,98-1,14 (m, 2H).

Минорный ротамер (35%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,20 (br s, 1H), 8,08 (br t,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,05-7,27 (m, 4H), 7,00 (br s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,53 (br d,  $J=9,1$  Гц, 1H), 6,46 (br d,  $J=14,7$  Гц, 1H), 5,06 (q,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,53-4,62 (m, 1H), 3,34-3,55 (m, 4H), 3,22-3,30 (m, 1H частично скрыт пиком  $\text{H}_2\text{O}$ ), 3,02-3,13 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 2H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 1H), 1,59 (d,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1,17-1,29 (m, 2H), 0,98-1,14 (m, 2H).

ЖХ/МС данные.

Общая процедура.

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) осуществляли с применением насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится выставление настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т.п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали с помощью их экспериментальных значений времени удерживания ( $R_t$ ) и ионов. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион соответствует  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (протонированной молекуле) и/или  $[\text{M}-\text{H}]^-$  (депротонированной молекуле). В случае если соединение не было непосредственно способно к ионизации, указывали тип аддукта (т.е.  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ,  $[\text{M}+\text{HCOO}]^-$  и т.д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl и т.п.) указанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "КТ" означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибрид этилсилоксана/диоксида кремния, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности, "DAD" означает детектор на диодной матрице.

Таблица

## Коды способов LCMS

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход	Время прогона
					Т колонки	
А	Waters: Acquity UPLC® - DAD и Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	А: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	От 84,2% А в течение 0,49 мин до 10,5% А за 2,18 мин, удерживание в течение 1,94 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин	0,343	6,2
					40	
В	Waters: Acquity® H-Class - DAD и SQD2™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм)	А: 95% CH <sub>3</sub> COO NH <sub>4</sub> 7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	От 84,2% А до 10,5% А за 2,18 мин, удерживание в течение 1,96 мин, обратно до 84,2% А за 0,73 мин, удерживание в течение 0,73 мин	0,343	6,1
					40	
С	Waters: Acquity UPLC® H-Class - DAD и SQD2™	Waters BEH® C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм)	А: 95% CH <sub>3</sub> COO NH <sub>4</sub> 7 мМ/5% CH <sub>3</sub> CN, В: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 1 мин, удерживание в течение 1,6 мин, обратно до 95% А за 0,2 мин, удерживание в течение 0,5 мин	0,5	3,3
					40	

№ соед.	Rt	MW (теор.)	ВРМ1 [M+H] <sup>+</sup>	Метод ЖХ/ГХ/МС
1	2,68	496,2	497,2	А
2	3,19	495,2	496,3	А
3	2,71	525,2	526,3	А
4	2,61	497,2	498,3	А
5	2,52	527,2	528,6	В
6	2,69	527,2	528,3	А
7	2,66	526,2	527,3	А
8	3,2	525,3	526,3	А
9	2,7	540,3	541,4	А
10	3,27	555	556,3	А
11	1,19	509,2	510,4	С
12	2,98	508,2	509,3	А
13	2,94	537,2	538,4	А
14	2,21	575,2	576,4	А
15	2,56	574,2	575,5	А
16	2,37	510,2	511,3	А
17	2,37	510,2	511,3	А
18	2,83	509,2	510,3	А
19	2,4	539,2	540,3	А
20	2,73	538,2	539,5	В
21	2,69	539,2	540,4	А
22	3,21	538,2	539,4	А
23	3,33	552,2	553,5	А
24	2,34	510,2	511,2	А
25	2,37	528,2	529,3	А
26	2,31	528,2	529,4	А
27	2,39	539,2	540,3	А
28	2,81	538,2	539,3	А

Расход выражен в мл/мин;  
температура колонки (Т) - в °С;  
время прогона - в минутах.

Оптическое вращение.

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

№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)	№ соед.	$[\alpha]_D^{20}$	Конц. (вес./об. %)
1	+109,29°	0,28	19	+4,44°	0,27
2	+129,07°	0,258	20	-29,74°	0,252
3	+7,69°	0,234	21	+37,88°	0,264
8	-30,77°	0,26	22	+4,96°	0,262
9	-24,07°	0,27	23	-6,08°	0,296
10	-56,43°	0,28	27	+42,19°	0,32
14	+14,16°	0,219	28	-10°	0,25
15	-29,28°	0,222			

Е. Фармакологические примеры Е.1.

Противовирусное действие.

Черные 384-луночные микропланшеты с прозрачным дном (Corning, Амстердам, Нидерланды) заполняли путем звукового выталкивания капли, используя устройство для манипуляций с жидкостями с эффектом Echo (Labcyte, Саннивейл, Калифорния). 200 нл исходных растворов соединений (100% DMSO) переносили в планшеты для исследования. Выполняли 9 серийных 4-кратных разведений соединений, создавая одинаковую концентрацию соединений на сектор. Анализ инициировали путем добавления 10 мкл среды для культивирования в каждую лунку (среда RPMI без фенолового красного, 10% FBS, инактивированная нагреванием, 0,04% гентамицина (50 мг/мл). Все дополнительные стадии выполняли с использованием многоканального дозатора (Thermo Scientific, Эрмбодегем, 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). Среда, инфицированные вирусом контрольные образцы и контрольные образцы с имитацией инфицирования включали в каждый тест. Лунки содержали 0,05% DMSO на объем. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. 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). EC<sub>50</sub> определяли как 50% ингибирующую концентрацию для экспрессии GFP. Параллельно инкубировали соединения в течение трех дней в наборе из белых 384-луночных титрационных микропланшетов (Corning) и определяли цитотоксичность соединений в клетках HeLa путем измерения содержания АТФ в клетках с применением набора ATPLite (Perkin Elmer, Завентем, Бельгия) в соответствии с инструкциями изготовителя. CC<sub>50</sub> определяли как 50% концентрацию для цитотоксичности.

Таблица

Антивирусные данные (усредненные данные нескольких повторных экспериментов)

№ соед.	RSV HELA EC <sub>50</sub> (мкМ)	ТОКС. в HELA CC <sub>50</sub> (мкМ)	№ соед.	RSV HELA EC <sub>50</sub> (мкМ)	ТОКС. в HELA CC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,195	45,10	15	0,480	20,60
2	0,344	52,70	16	0,182	79,40
3	0,218	44,00	17	2,010	>100
4	0,219	57,60	18	0,178	47,90
5	1,700	47,20	19	0,100	60,90
6	0,090	50,20	20	0,102	45,60

7	0,064	48,00	21	0,564	29,80
8	0,054	53,40	22	0,870	>100
9	0,596	50,60	23	0,882	>100
10	0,062	40,40	24	0,105	69,70
11	0,197	39,90	25	0,112	22,30
12	0,203	59,00	26	3,420	77,20
13	0,294	23,40	27	0,159	40,40
14	1,150	52,80	28	0,112	22,30

Ф. Примеры возможных составов.

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

Далее приведены типичные примеры рецептов для состава настоящего изобретения.

Ф.1. Таблетки.

Активная субстанция 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 активную субстанцию можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

Ф.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.

Ф.3. Инъекционная форма.

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

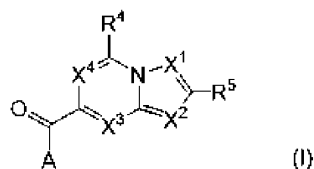
Ф.4. Мазь.

Активная субстанция 5-1000 мг;  
 стеариловый спирт 3 г;  
 ланолин 5 г;  
 белый вазелин 15 г;  
 вода до 100 г.

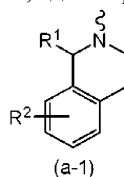
В данном примере активную субстанцию можно заменить таким же количеством любых соединений в соответствии с настоящим изобретением, в частности таким же количеством любых соединений, приведенных в качестве примера.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

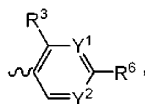
1. Соединение формулы (I), где



или его стереохимически изомерная форма, где А представляет собой



R<sup>5</sup> представляет собой



(b-1)

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^4$  выбраны из следующих вариантов:

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой СН,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой СН; или

$X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой СН,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой СН, или

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой СН, или

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой СН,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой N, или

$X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой СН, или

$X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой N и  $X^4$  представляет собой СН,

где каждый СН необязательно замещен галогеном,  $C_{1-4}$ алкилом или  $C_{1-4}$ алкилоксигруппой;

каждый из  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо выбран из СН;

$R^1$  представляет собой  $CH_3$ ;

$R^2$  представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой галоген;

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

$R^6$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил или гетероцикл, где указанные  $C_{3-6}$ циклоалкил и гетероцикл замещены одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из  $-(CO)-O-R^7$ ,  $-(CO)-NR^{10}R^{11}$ ;

$R^7$  представляет собой водород;

каждый из  $R^{10}$  и  $R^{11}$  независимо выбран из водорода или  $C_{1-4}$ алкила;

гетероцикл представляет собой пирролидинил;

гетероарил представляет собой пиридинил;

или его фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты.

2. Соединение, как заявлено в п.1, где  $X^1$  представляет собой СН,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой N и  $X^4$  представляет собой СН.

3. Соединение, как заявлено в п.1, где  $X^1$  представляет собой N,  $X^2$  представляет собой N,  $X^3$  представляет собой СН и  $X^4$  представляет собой СН.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где  $R^3$  представляет собой фтор.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где  $R^4$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и терапевтически эффективное количество соединения, как заявлено в любом из пп.1-5.

7. Способ получения фармацевтической композиции по п.6, где терапевтически активное количество соединения по любому из пп.1-5 тщательно смешивают с фармацевтически приемлемым носителем.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 в качестве лекарственного препарата для инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

9. Применение фармацевтической композиции по п.6 для лечения инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом.

