

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202192957** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки  
2022.03.25(22) Дата подачи заявки  
2020.06.16

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01)  
*A61K 31/506* (2006.01)  
*A61K 31/4439* (2006.01)  
*A61P 3/10* (2006.01)  
*A61P 9/00* (2006.01)  
*A61P 13/12* (2006.01)

(54) **ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ**

(31) 62/862,382; 62/975,887

(32) 2019.06.17; 2020.02.13

(33) US

(86) PCT/US2020/037894

(87) WO 2020/257171 2020.12.24

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

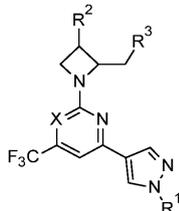
(72) Изобретатель:

Коутс Дэвид Эндрю, Дурхам Тимоти  
Барретт, Джонстон Ричард Дуэйн,  
Мэсси Стивен Марк, Спинадзе  
Патрик Джанпьетро, Стак Дуглас  
Ричард, Тот Джеймс Ли (US)

(74) Представитель:

Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,  
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,  
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова  
М.Ю., Строкова О.В. (RU)

(57) В изобретении предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, и применение соединений формулы I для лечения метаболических состояний, таких как сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, диабетическая болезнь почек и неалкогольный стеатогепатит.

**A1****202192957****202192957****A1**

ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ  
КЕТОГЕКСОКИНАЗЫ

5 Данное изобретение относится к новым соединениям ингибиторов кетогексокиназы (КГК), к фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к применению соединений для лечения некоторых состояний, таких как сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа), сердечная недостаточность, диабетическая болезнь почек и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).

10 КГК, также именуемая фруктокиназой, представляет собой скорость-лимитирующий фермент, участвующий в метаболизме фруктозы. Он катализирует фосфорилирование фруктозы до фруктозо-1-фосфата (Ф1Ф), вызывая сопутствующее истощение клеточного уровня АТФ. В отличие от глюкозы, в метаболизме фруктозы отсутствует ингибирование по типу обратной связи, и он запускает накопление последующих промежуточных продуктов, участвующих, например, в липогенезе, глюконеогенезе и окислительном фосфорилировании  
15 (Hannou, S.A., *et al.*; *J. Clin. Invest.*, 128(2), 544-555, 2018). Это имеет негативные последствия для метаболизма, которые связаны с рядом серьезных метаболических нарушений.

КГК существует в двух альтернативно сплайсированных изоформах, состоящих из КГК-С и КГК-А, различающихся экзоном 3. КГК-С экспрессируется в основном в печени, почках и кишечнике, тогда как КГК-А встречается повсеместно. Мыши, дефицитные по  
20 обеим изоформам, полностью защищены от возникновения метаболического синдрома, индуцированного фруктозой. Однако неблагоприятные метаболические эффекты усугубляются у мышей, лишенных только КГК-А (Ishimoto T, *et al.*; *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109(11), 4320-4325, 2012).

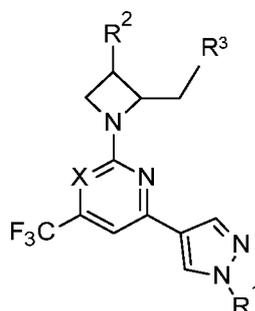
В нескольких эпидемиологических и экспериментальных исследованиях сообщалось,  
25 что повышенное потребление фруктозы, а точнее увеличение метаболизма фруктозы, может играть важную роль в развитии некоторых нарушений, включая метаболический синдром и, в частности, в развитии СД 2 типа (Softic *et al.*; *J. Clin. Invest.*, 127(11), 4059-4074, 2017), сердечной недостаточности (Mirtschink, P., *et al.*; *Eur. Heart J.*, 39, 2497-2505, 2018), диабетической болезни почек (Cirillo, P., *et al.*; *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 545-553, 2009) и  
30 НАЖБП/НАСГ (Vos, M.B., *et al.*; *Hepatology*, 57, 2525-2531, 2013). Ожидается, что целевое ингибирование КГК ограничит метаболизм фруктозы и обеспечит эффективные варианты лечения ряда метаболических нарушений.

В US 2017/0183328 A1 описаны замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексаны в качестве ингибиторов КГК. Недавно опубликованные данные показывают, что ингибитор кетогексокиназы PF-06835919, вводимый в течение 6 недель, снижает содержание жира в печени в целом, измеренное с помощью протонной плотности жировой фракции по данным магнитно-резонансной томографии у субъектов с неалкогольной жировой болезнью печени (J. Hepatology. EASL International Liver Congress Abstracts, Supplement N°1S Vol. 70, April 2019).

Соединения, содержащие карбоксильные функциональные группы, несут риск, связанный с образованием метаболитов ацилглюкуронида (Vleet Van *et al.*, *Toxicology Letters*, 272 (2017) 1-7). Метаболиты ацилглюкуронида часто нестабильны и могут быть химически реакционноспособными, что приводит к ковалентному связыванию с макромолекулами и токсичности.

Существует потребность в альтернативных способах лечения метаболического синдрома и связанных с ним показаний, включая СД 2 типа, сердечную недостаточность, диабетическую болезнь почек и НАСГ. В частности, существует потребность в соединениях, которые являются сильными ингибиторами КГК. Существует потребность в соединениях ингибиторов КГК, обладающих полезными свойствами, например хорошей биодоступностью при пероральном приеме для обеспечения дозировки один раз в сутки. Кроме того, существует потребность в соединениях ингибиторов КГК, которые не имеют фрагмента карбоновой кислоты и не обладают способностью образовывать ацилглюкурониды.

Соответственно, в одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I:

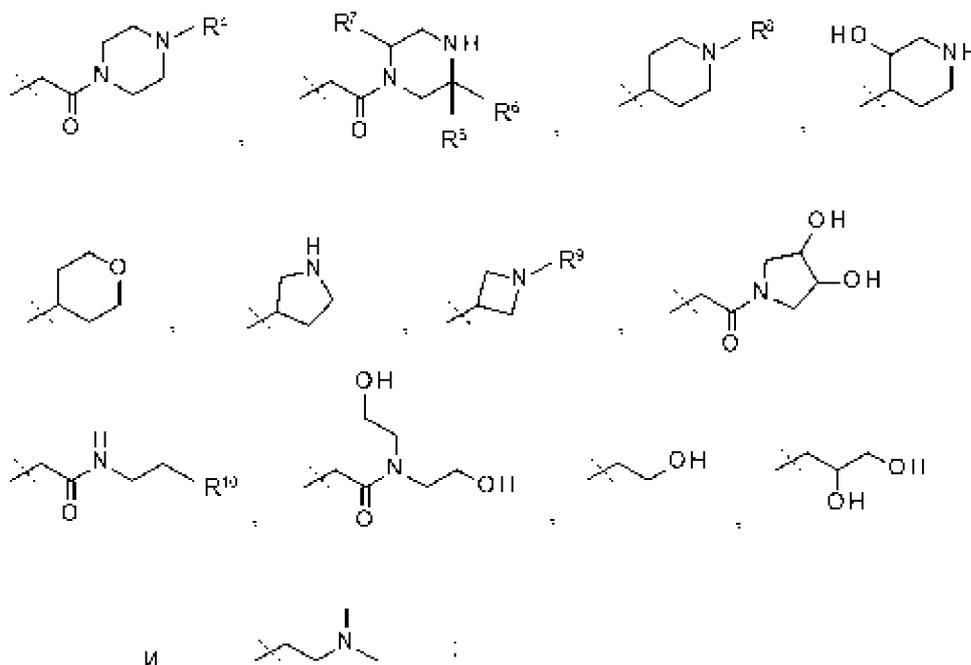


Формула I

25 где

X представляет собой N или C, замещенный CN;

R<sup>1</sup> выбран из: H,



оба R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H, или один представляет собой H, а другой представляет собой OH;

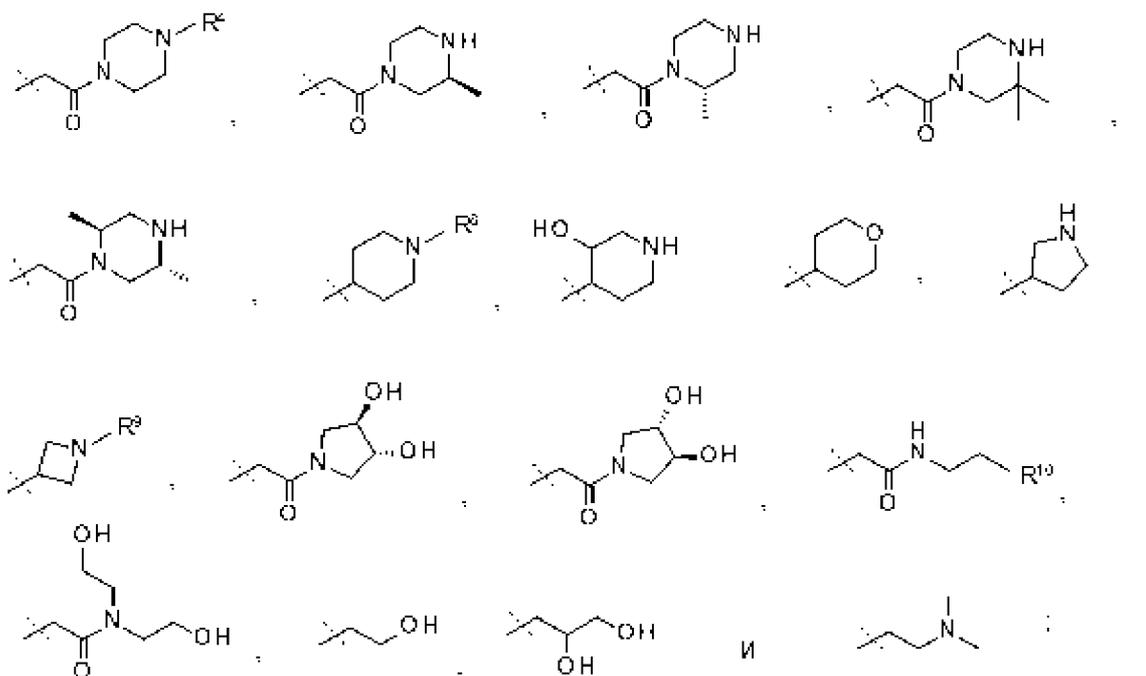
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой H или CH<sub>3</sub>;

5 R<sup>8</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или C(=O)CH<sub>3</sub>; и

R<sup>10</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

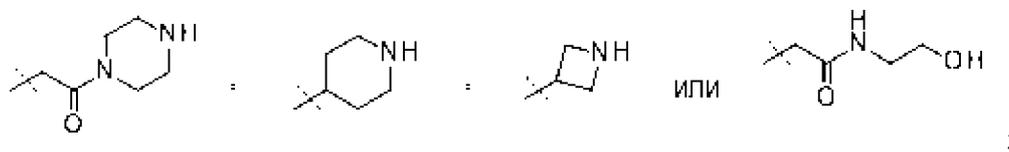
В конкретном варианте реализации изобретения R<sup>1</sup> выбран из: H,



или его фармацевтически приемлемая соль.

В конкретном варианте реализации изобретения предложено соединение Формулы I, где X представляет собой N или C, замещенный CN;

5 R<sup>1</sup> выбран из:



и где

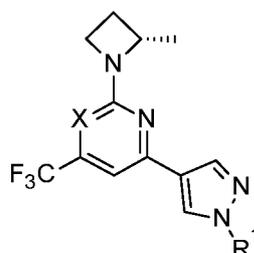
R<sup>2</sup> представляет собой H, а R<sup>3</sup> представляет собой OH,

или R<sup>2</sup> представляет собой OH и R<sup>3</sup> представляет собой H,

10 или оба R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H;

или его фармацевтически приемлемая соль.

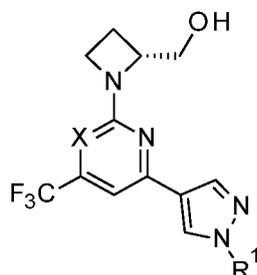
В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет Формулу Ia:



Формула Ia;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

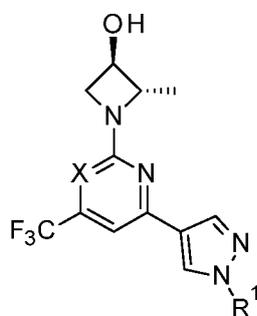
В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет Формулу Ic:



Формула Ic;

5 или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения соединение имеет Формулу Ie:

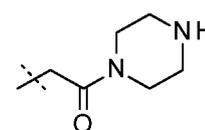


Формула Ie;

или представляет собой его фармацевтически приемлемую соль.

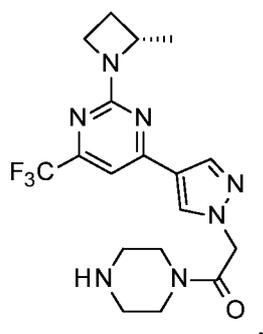
10 В одном варианте реализации изобретения X представляет собой N.

В одном варианте реализации изобретения X представляет собой C, замещенный CN.



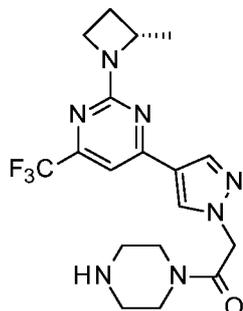
В одном варианте реализации изобретения R<sup>1</sup> представляет собой

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



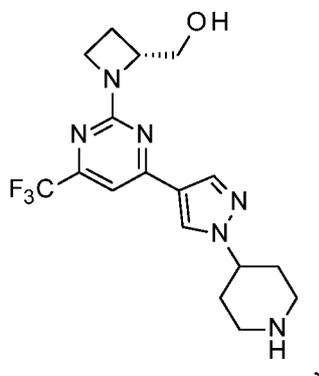
15 или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения предложена сукцинатная соль



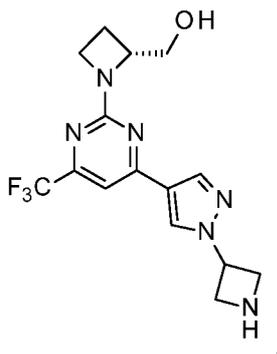
В предпочтительном варианте реализации изобретения сукцинатная соль представляет собой сесквисукцинатную соль.

5 В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



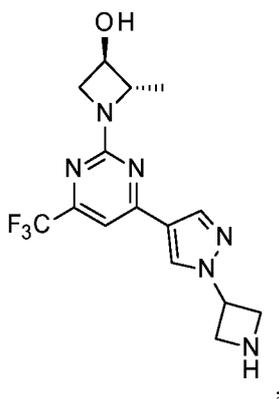
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



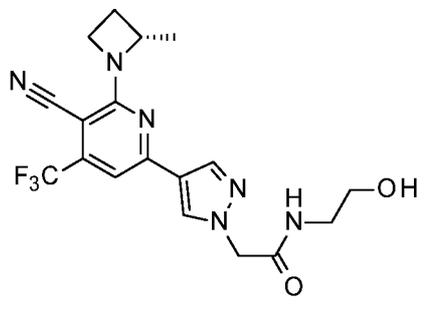
10 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



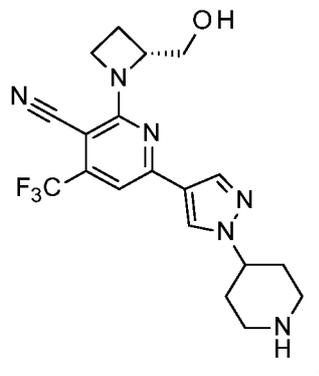
или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



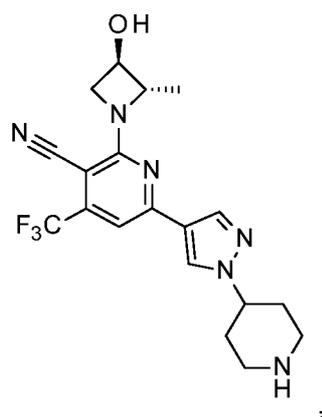
5 или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте реализации изобретения соединение Формулы I представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

В конкретном варианте реализации изобретения соединение выбрано из:

- 2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-  
 5 пиперазин-1-илэтанона;  
 [(2*R*)-1-[4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-  
 ил]метанола;  
 [(2*R*)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-  
 ил]метанола;  
 10 (2*S*,3*R*)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-  
 метилазетидин-3-ола;  
 2-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-*N*-  
 (2-гидроксиэтил)ацетамида;  
 2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-  
 15 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;  
 2-[(2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-  
 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;  
 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-  
 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;  
 20 6-[1-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-  
 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;  
 6-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-  
 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;  
 6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-  
 25 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

- 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;
- 5 (2*S*,3*R*)-2-метил-1-[4-[1-(3*R*)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола;
- (2*S*,3*R*)-2-метил-1-[4-[1-(3*S*)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола;
- 10 [(2*R*)-1-[4-[1-(3*R*)-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;
- 6-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 6-[1-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 15 6-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 2-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-*N,N*-
- 20 бис(2-гидроксиэтил)ацетамида;
- 6-[1-[2-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 6-[1-[2-[(3*S*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 25 6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-
- 30 (трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;
- 6-[1-(3-гидрокси-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила;

N-(2-аминоэтил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамида;

2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]этанона;

5 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(2S)-2-метилпиперазин-1-ил]этанона;

1-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанона;

1-[(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-

10 (трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанона;

4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидина;

15 (2S,3R)-2-метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ола; или

[(2R)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола;

или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В конкретном варианте реализации изобретения соединение представляет собой 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанона сесквисукцинат, который также известен как 2-[4-[2-[(2S)-2-метил-1-азетидинил]-6-(трифторметил)-4-пиримидинил]-1H-пиразол-1-ил]-1-(1-пиперазинил)этанон, бутандиоат (1:1,5) или бутандиовая кислота-2-(4-{2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-

25 (трифторметил)пиримидин-4-ил}-1H-пиразол-1-ил)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (1,5/1).

Формула I включает Формулы Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig и Ih, и ссылка на Формулу I, приведенная ниже, например, в способах лечения и терапевтических применениях, также должна рассматриваться как ссылка на все эти подформулы без исключения.

30 В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения СД 2 типа у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения сердечной недостаточности у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает

введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения диабетической болезни почек у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает  
5 введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения НАСГ у пациента, нуждающегося в таком лечении, который включает введение пациенту эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например диабетической ретинопатии, у пациента, нуждающегося в таком лечении, включающий введение пациенту  
15 эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

Более того, в одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении СД 2 типа. В одном  
20 варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении сердечной недостаточности. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении диабетической болезни почек. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы  
25 I или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении НАСГ. В одном варианте реализации данного изобретения предложено соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например,  
30 диабетической ретинопатии.

Более того, в одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для

получения лекарственного средства для лечения СД 2 типа. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения сердечной недостаточности. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения диабетической болезни почек. В одном варианте реализации данного изобретения предложено применение соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения НАСГ. В одном варианте реализации данного изобретения предложено использование соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения метаболического синдрома, НАЖБП, ожирения, сердечно-сосудистого заболевания, ишемической болезни сердца, хронического заболевания почек, дислипидемии и осложнений диабета, например, диабетической ретинопатии.

В одном варианте реализации данного изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы I или его фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. В одном варианте реализации данного изобретения предложен способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.

Применяемый в данном документе термин «лечение» или «лечить» включает сдерживание, замедление, остановку или обратное развитие прогрессирования или тяжести существующего симптома или расстройства.

Применяемый в данном документе термин «пациент» относится к млекопитающему. Пациентом является предпочтительно человек.

Применяемый в данном документе термин «эффективное количество» относится к количеству или дозе соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, которое при однократном или многократном введении пациенту обеспечивает требуемый эффект у пациента, подлежащего диагностике или лечению.

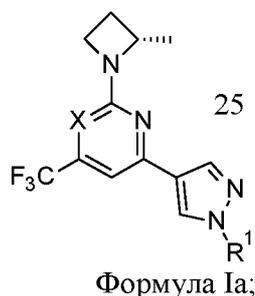
Эффективное количество может установить специалист в данной области техники, используя известные методики и наблюдая результаты, полученные при аналогичных

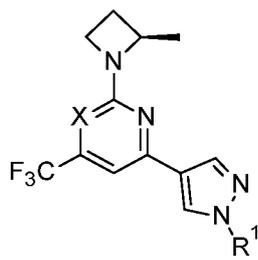
обстоятельствах. При определении эффективного количества для пациента, рассматривается множество факторов, включая, но не ограничиваясь ими: вид пациента; его размер, возраст и общее состояние здоровья; конкретное вовлеченное заболевание или расстройство; степень вовлеченности или тяжесть заболевания или расстройства; реакцию отдельного пациента; конкретное вводимое соединение; способ введения; характеристики биодоступности вводимого препарата; выбранный режим дозирования; применение сопутствующих лекарственных средств; и другие имеющие отношение обстоятельства. Соединения Формулы I эффективны при суточной дозировке, которая находится в диапазоне от около 0,1 до около 15 мг/кг массы тела.

10 Соединения Формулы I составляют в фармацевтические композиции, которые вводят любым способом, обеспечивающим биодоступность соединения. Предпочтительно, указанные композиции предназначены для перорального введения. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (см., например, Remington, J. P., “*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*”, L.V. Allen, Editor, 22 изд., Pharmaceutical Press, 2012).

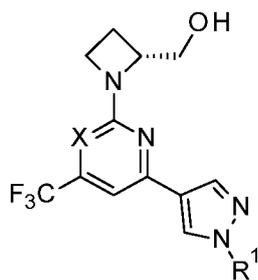
15 Соединения Формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в способах лечения и терапевтических целях данного изобретения, при этом определенные конфигурации являются предпочтительными. Следует понимать, что следующие предпочтения применимы как к способам лечения и терапевтическим применениям, так и к соединениям по данному изобретению.

Соединения по данному изобретению включают:

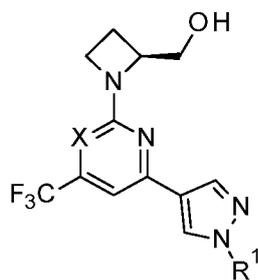




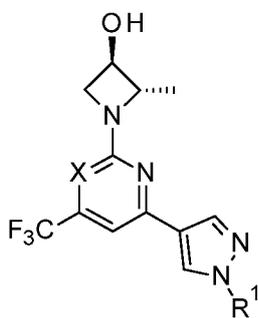
Формула Ib;



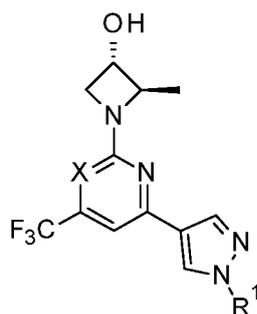
Формула Ic;



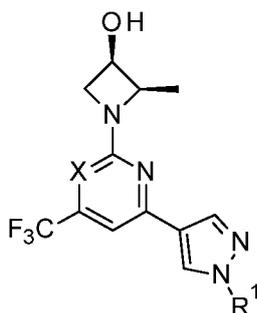
Формула Id;



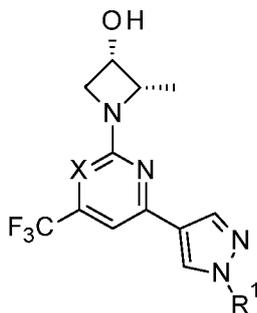
Формула Ie;



Формула If;



Формула Ig; или



Формула Ih;

5

и их фармацевтически приемлемые соли.

Хотя данное изобретение охватывает все индивидуальные энантиомеры и диастереомеры, а также смеси указанных соединений, включая рацематы, соединения  
10 Формулы Ia, Формулы Ic и Формулы Ie и их фармацевтически приемлемые соли являются особенно предпочтительными.

Отдельные энантиомеры могут быть отделены или разделены рядовым специалистом в данной области техники в любой удобный момент синтеза соединений Формулы I, такими способами, как методики селективной кристаллизации, хиральная хроматография (см.,  
15 например, J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, и E.L. Eliel and S.H. Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", Wiley-

Interscience, 1994), или сверхкритическая жидкостная хроматография (СЖХ) (см., например, T. A. Berger; "Supercritical Fluid Chromatography Primer," Agilent Technologies, July 2015).

5 Фармацевтически приемлемая соль соединения Формулы I может быть получена, например, реакцией соответствующего свободного основания соединения Формулы I и соответствующей фармацевтически приемлемой кислоты в подходящем растворителе в стандартных условиях, хорошо известных в данной области техники (см. например, Bastin, R.J., *et al.*; *Org. Process. Res. Dev.*, 4, 427-435, 2000 и Berge, S.M., *et al.*; *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, 1977). Предпочтительной солью является сукцинатная соль. Особенно предпочтительной солью является сесквисукцинатная соль. В сесквисукцинатной соли соотношение свободного основания к сукцинату составляет 1:1,5. Сукцинатная соль также известна как бутандиоатная соль.

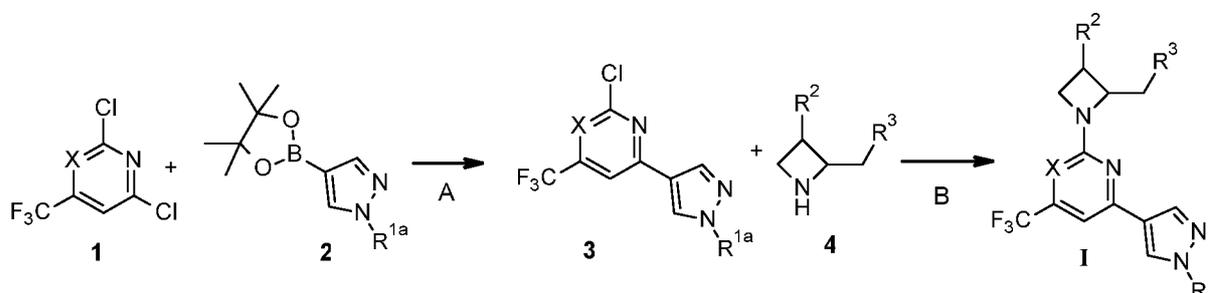
10 Соединения Формулы I или их соли могут быть получены с помощью множества процедур, известных рядовому специалисту в данной области техники, некоторые из которых представлены ниже на схемах, в получениях и примерах. Продукты каждого этапа на приведенных ниже схемах могут быть выделены традиционными методами, хорошо известными в данной области техники, включая экстракцию, упаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование, растирание и кристаллизацию. На следующих схемах все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено ранее. Реагенты и исходные вещества общедоступны рядовым специалистам в данной области техники. Не ограничивая объем изобретения, следующие схемы, получения и примеры представлены для дополнительной иллюстрации изобретения. Дополнительно, рядовому специалисту в данной области техники понятно, что соединения Формулы I могут быть получены с применением исходного материала или промежуточного соединения с соответствующей необходимой стереохимической конфигурацией, которая может быть получена специалистом в данной области техники.

25 Определенные сокращения определены следующим образом: «АЦН» относится к ацетонитрилу; «ВОС» относится к *трет*-бутоксикарбонилу; «ДХМ» относится к хлористому метилену или дихлорметану; «ДИПЭА» относится к N,N-диизопропилэтиламину; «ДМФ» относится к N,N-диметилформамиду; «ДМСО» относится к диметилсульфоксиду; «ELSD» относится к испарительному детектору рассеяния света; «ЭР/МС» относится к масс-спектрометрии с электрораспылением; «EtOAc» относится к этилацетату; «EtOH» относится к этанолу или этиловому спирту; «ч» относится к часу или часам; «НАТУ» относится к 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум-3-оксида

гексафторфосфату; «ВЭЖХ» относится к высокоэффективной жидкостной хроматографии; «ИПС» относится к изопропиловому спирту; «Ме» относится к метилу; «MeOH» относится к метанолу; «MTБЭ» относится к метил-*трет*-бутиловому эфиру; «мин» относится к минуте или минутам; «m/z» относится к отношению массы к заряду; «Ph» относится к фенилу; «КДК» относится к круглодонной колбе; «КТ» относится к комнатной температуре; «СКО» относится к селективному катионному обмену; «SEM» относится к стандартной ошибке среднего; «СЖХ» относится к сверхкритической жидкостной хроматографии; «ТФК» относится к трифторуксусной кислоте; «ТГФ» относится к тетрагидрофурану.

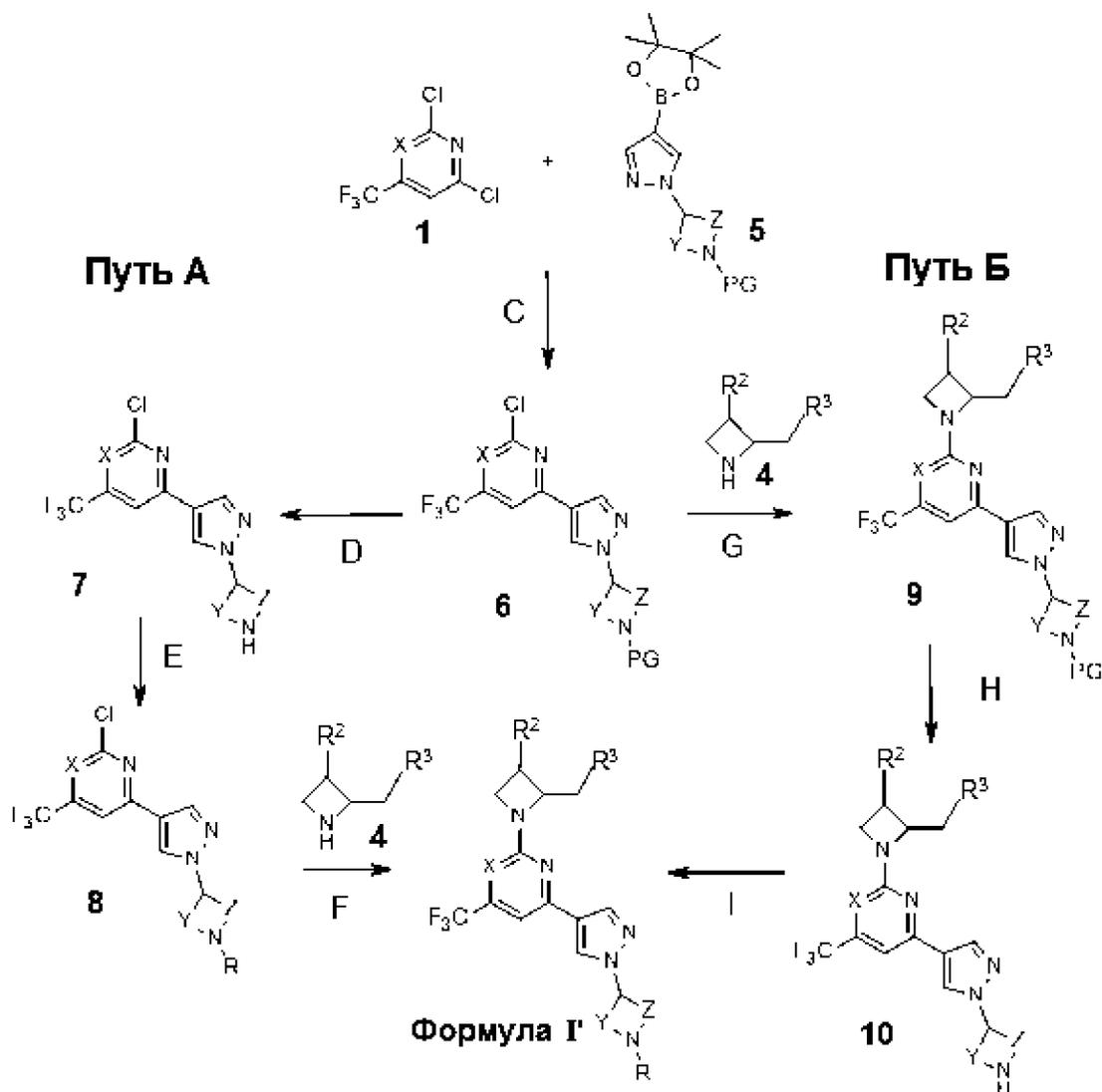
10

Схема 1



На Схеме 1 изображен общий способ получения соединений Формулы I. R<sup>1a</sup> может быть таким же, что и R<sup>1</sup> в конечном соединении Формулы I, или он может представлять собой группу, требующую преобразования для достижения R<sup>1</sup> Формулы I. Обычные синтетические превращения R<sup>1a</sup>, такие как реакции снятия защитной BOC, гидролиза сложного эфира и амидного сочетания, можно проводить до или после этапа В. На этапе А реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом 1 и сложным пиразолборонатным эфиром 2 дает замещенное пиразольное соединение 3. Эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 М водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, при повышенной температуре. На этапе В соединение 3 подвергают реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином 4 для получения соединения Формулы I. Эту реакцию проводят в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре.

Схема 2

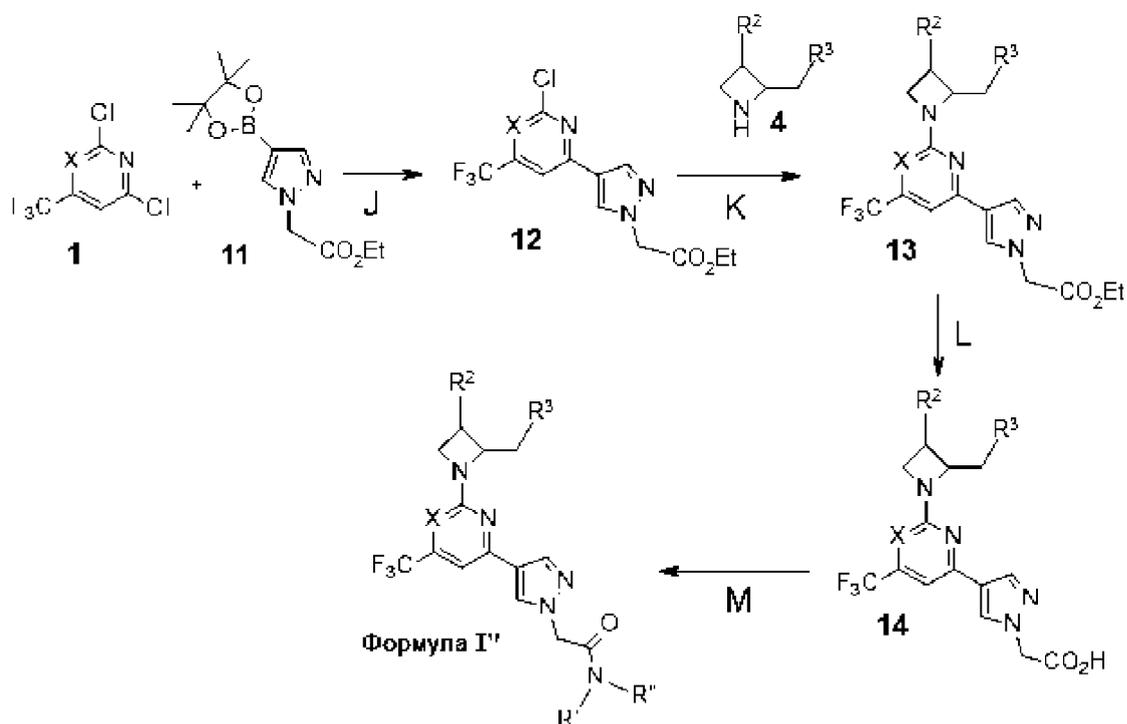


На Схеме 2 изображено получение подгруппы соединений Формулы I, в которых пиразол замещен азотсодержащим гетероциклом (Формула I'). Сложный пиразолборонатный эфир 5 замещен азотсодержащим гетероциклом, как это показано на Схеме 2, на которой каждый «Y» и «Z» может независимо представлять собой -CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, а «PG» представляет собой группу, защищающую азот, такую как BOC. На этапе C реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом 1 и сложным пиразолборонатным эфиром 5 дает замещенное пиразольное соединение 6. Как описано на этапе A Схемы 1, эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 М водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид,

при повышенной температуре. Могут быть выбраны два разных пути, как это изображено на Схеме 2 – путь А и путь Б.

В пути А с замещенного пиразольного соединения **6** снимают защиту на этапе D для получения соединения **7**. Например, если «PG» представляет собой ВОС, снятие защиты может быть выполнено с помощью ТФК. На этапе E гетероциклический азот соединения **7** может подвергаться реакциям замещения, например, восстановительному аминированию, ацилированию или амидному сочетанию, для получения соединения **8**. Такие замещения обозначены на этой схеме буквой «R». На этапе F соединение **8** подвергают реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином **4** для получения соединения Формулы I'. Как описано на этапе В Схемы 1, эту реакцию проводят в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре. Это может быть последним этапом или, в альтернативном варианте, группа R может быть подвергнута дальнейшим рутинным синтетическим превращениям, таким как удаление защитной группы.

В пути В замещенное пиразольное соединение **6** подвергается реакции нуклеофильного ароматического замещения на этапе G замещенным азетидином **4** для получения соединения **9**. Это может быть достигнуто путем реакции нуклеофильного ароматического замещения замещенным азетидином **4** в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре. В альтернативном варианте, этапы С и G могут быть выполнены за одну процедуру, при которой реакция кросс-сочетания Сузуки на этапе С завершается первой, а затем к реакционной смеси добавляют азетидин **4** вместе с органическим основанием (*например*, ДИПЭА), а затем этап G продолжается при повышенной температуре. Защитная группа «PG» удаляется на этапе H (*например*, с помощью ТФК, если PG представляет собой ВОС) для получения соединения **10**. На этапе I азотная группа соединения **10** может подвергаться реакциям замещения, например, восстановительному аминированию, ацилированию или амидному сочетанию, для получения соединения Формулы I'. Это может быть последним этапом или, в альтернативном варианте, группа R может быть подвергнута дальнейшим рутинным синтетическим превращениям, таким как удаление защитной группы.



На схеме 3 изображено получение подгруппы соединений Формулы I, в которых пиразол замещен ацетамидной группой (Формула I'). На этапе J реакция кросс-сочетания Сузуки между гетероарилдихлоридом **1** и сложным пиразолборонатным эфиром **11** дает замещенное пиразольное соединение **12**. Как описано на Схемах 1 и 2, эту реакцию проводят с использованием основания, например 2 М водного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, в органическом растворителе, например 1,4-диоксане, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) или бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид, при повышенной температуре. На этапе К гетероарилхлорид **12** подвергается нуклеофильному ароматическому замещению азетидином **4** в присутствии органического основания, такого как ДИПЭА, в органическом растворителе, таком как 1,4-диоксан, при повышенной температуре для получения соединения **13**. На этапе L гидролиз сложного эфира с использованием основания, *например*, гидроксида натрия, дает кислоту **14**. На этапе М кислота **14** подвергается реакции амидного сочетания с амином Формулы HNR'R'' для получения амидного соединения Формулы I'. Амин HNR'R'' может быть циклическим (*например*, необязательно замещенным пиперазином). Этап М может быть последним этапом или могут происходить дополнительные рутинные синтетические преобразования, такие как удаление защитной группы.

Следующие получения и примеры дополнительно иллюстрируют различные варианты реализации данного изобретения и демонстрируют типовые способы синтеза соединения по изобретению. Реагенты и исходные материалы легко доступны или могут быть легко синтезированы рядовыми специалистами в данной области техники. Следует понимать, что 5 получения и примеры приведены для иллюстрации, а не ограничения, и что рядовыми специалистами в данной области техники могут быть осуществлены различные модификации.

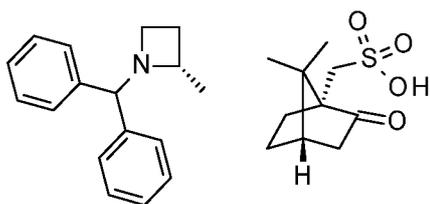
ЖХ-ЭР/МС проводили на системе для жидкостной хроматографии AGILENT® 10 HP1200. Измерения масс-спектрометрии с электрораспылением (полученные в положительном и/или отрицательном режиме) проводили на квадрупольном масс-спектрометре с масс-селективным детектором, подключенном к системе ВЭЖХ, которая может быть оснащена ELSD или нет. Условия ЖХ-МС (низкое рН): колонка: PHENOMENEX® GEMINI® NX C18 2,0×50 мм 3,0 мкм, 110 Å; градиент: 5-95 % В в течение 15 1,5 мин, а затем 95 % В в течение 0,5 мин; температура колонки: 50 °С +/- 10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; объем впрыска 1 мкл; растворитель А: деионизированная вода с 0,1 % НСООН; растворитель В: АЦН с 0,1 % муравьиной кислоты; длина волны 200-400 нм и 212-216 нм. Если ВЭЖХ оснащена ELSD, настройки являются следующими: температура испарителя 45 °С, температура распылителя 40 °С и расход газа 1,6 ст. л/мин. 20 Альтернативные условия ЖХ-МС (высокий рН): колонка: колонка Waters xBridge® C18 2,1×50 мм, 3,5 мкм; градиент: 5-95 % В в течение 1,5 мин, затем 95 % В в течение 0,50 мин; температура колонки: 50 °С +/- 10 °С; скорость потока: 1,2 мл/мин; объем впрыска 1 мкл; растворитель А: 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, рН 9; растворитель В: АЦН; длина волны: 200-400 нм и 212-216 нм; при наличии ELSD: температура испарителя 45 °С, температура распылителя 25 40 °С и расход газа 1,60 ст. л/мин.

Профили РПД кристаллических твердых веществ записывали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником CuK $\alpha$  и детектором Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40 2 $\theta$  с 30 размером шага 0,008 2 $\theta$  и скоростью сканирования 0,5 с/шаг, и используя щель расходимости 1,0 мм, неподвижную антирассеивающую щель 6,6 мм и щель детектора 11,3 мм. Сухой порошок упаковывали в кварцевый держатель образца и с помощью предметного стекла получали гладкую поверхность. Профили дифракции кристаллической

формы записывали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристаллов определяли в MDI-Jade после полного сдвига дифрактограмм на основе внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774  $2\theta^\circ$ . В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995. Дополнительно, в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков могут смещаться из-за изменения температуры, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае предполагается, что вариабельность положения пика, составляющая  $\pm 0,2 2\theta^\circ$ , учитывает указанные возможные отклонения, не препятствуя точному определению указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы может быть основано на любой уникальной комбинации характеристических пиков.

### Получение 1

Соль (2S)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты



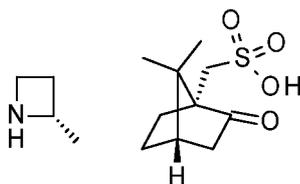
Трехгорлую КДК на 2000 мл соединяли с капельной воронкой, впускным отверстием для азота и переходником для термометра. Сосуд продували азотом и добавляли (3R)-бутан-1,3-диол (25 г, 277 ммоль), ДИПЭА (127 мл, 731 ммоль) и АЦН (556 мл). Смесь охлаждали до  $-30^\circ\text{C}$ . По каплям в течение 3 часов добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (101 мл, 601 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от  $-35$  до  $-30^\circ\text{C}$ . После завершения добавления перемешивали в течение 10 минут при температуре от  $-35$  до  $-30^\circ\text{C}$ . По каплям в течение 5 минут добавляли ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

(1,9 мл, 11 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от -35 до -30 °С. После завершения добавления перемешивали в течение 10 минут при температуре от -35 до -30 °С. По каплям в течение 15 минут добавляли ДИПЭА (127 мл, 731 ммоль) так, чтобы внутренняя температура поддерживалась от -35 до -30 °С. После завершения добавления перемешивали в течение 10 минут при температуре от -35 до -30 °С. В отдельной колбе в атмосфере азота растворяли аминодифенилметан (48,0 мл, 270 ммоль) в АЦН (49 мл), и полученный раствор переносили в капельную воронку. Раствор амина по каплям добавляли к холодному трифлату в течение 40 минут, чтобы внутренняя температура поддерживалась в пределах от -20 до -35 °С. После завершения добавления перемешивали в течение 30 мин при температуре от -35 до -30 °С. Реакционную смесь переносили на водяную баню и давали ей медленно нагреться в течение 30 мин. Баню убирали, и реакционной смеси давали нагреться до КТ в течение 30 мин. Сосуд переносили в колбонагреватель, и реакционную смесь нагревали до 45 °С в течение 30 мин, затем охлаждали до КТ. Полученную смесь выливали в 1200 мл воды и экстрагировали толуолом (400 мл x 3). Экстракты объединяли и промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl. Органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток сушили в вакууме в течение ночи, затем растворяли в ДХМ (400 мл). Готовили слой из геля из диоксида кремния на воронке со спеченным слоем и уравнивали его смесью гептана/EtOAc 1:1. Раствор продукта загружали на слой из геля из диоксида кремния и промывали 1600 мл смеси гептана/EtOAc 1:1. Фильтрат концентрировали для получения маслянистого вещества красного цвета. Маслянистое вещество растворяли в MeOH (250 мл), и колбу помещали на водяную баню (~ 10 °С). Частями добавляли L(-)-камфорсульфоновую кислоту (61,6 г, 265 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру ниже 20 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 15 минут, и затем концентрировали *в вакууме* до получения пенистого вещества коричневого цвета. Пенистое вещество сушили на вакуумном насосе в течение 2 ч. Пенистое вещество растворяли в ДХМ (130 мл), затем к перемешиваемому раствору через капельную воронку медленно добавляли EtOAc (1100 мл). Полученную смесь переносили в мерный химический стакан на 4000 мл и перемешивали на воздухе в течение ночи. Стакан охлаждали на ледяной бане в течение 10 мин. Осадок собирали в воронку со спеченным слоем вакуумной фильтрацией, промывая минимальным количеством ледяного EtOAc. Твердое вещество сушили на спеченном слое в течение 2 часов. Полученное твердое вещество белого цвета растворяли в минимальном количестве ДХМ, переносили в мерный

химический стакан на 2000 мл и затем медленно разбавляли с помощью EtOAc, пока прозрачный раствор не становился мутным. Суспензию перемешивали в течение 4 ч на открытом воздухе. Твердые вещества собирали фильтрованием под вакуумом с применением воронки со спеченным слоем и сушили на спеченном слое в течение ночи для получения  
5 указанного в заголовке соединения (111,8 г, 238,06 ммоль, выход 86 %) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,54-10,47 (m, 1H), 7,61 (d, J= 7,3 Гц, 5H), 7,47-7,37 (m, 7H), 5,85 (d, J= 10,3 Гц, 1H), 4,68-4,61 (m, 1H), 3,91-3,83 (m, 2H), 3,37 (s, 8H), 2,99 (d, J= 14,6 Гц, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,51-2,44 (m, 4H), 2,30-2,16 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 2H), 1,42-1,28 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (d, J= 6,6 Гц, 3H), 0,77 (s, 4H); ee > 98 % (ВЭЖХ:  
10 Chiralcel<sup>®</sup> OJ (10 см x 4,6 мм, 5 мкм), 5 мл/мин, 40 °С изократический 10 % EtOH (0,2% <sup>i</sup>PrNH<sub>2</sub>)/CO<sub>2</sub>).

### Получение 2

Соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфонат(2*S*)-2-метилазетидин-1-ия



15

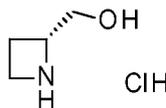
В сосуд Парра объемом 2250 мл добавляли 20 % мас. Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (6,62 г). Колбу продували азотом, и добавляли MeOH (250 мл). К полученной суспензии медленно добавляли соль  
20 (2*S*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-[(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (111 г, 236 ммоль), растворенную в MeOH (250 мл). Сосуд закупоривали. Продували азотом, затем водородом, и повышали давление до 60 фунтов/кв. дюйм. Реакционный сосуд энергично встряхивали в смесительном аппарате Парра в течение  
25 15 ч при КТ. Сосуд продували азотом, и затем фильтровали реакцию смесь сквозь слой Celite<sup>®</sup>, промывая MeOH. Фильтрат концентрировали для получения твердого вещества белого цвета, и сушили под вакуумом. Твердое вещество суспендировали в 780 мл смеси МТБЭ/EtOAc 1:1, и смесь нагревали до 65 °С в течение 20 ч, затем охлаждали до КТ и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией. Твердые вещества суспендировали в 380 мл МТБЭ и перемешивали при КТ в течение 24 ч. Твердое вещество белого цвета собирали фильтрацией для получения указанного в заголовке соединения (41,5 г, 137 ммоль, выход 58 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,68-8,55 (m, 1H), 4,51-4,42

(m, 1H), 3,91-3,75 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,91 (d, J= 14,6 Гц, 1H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,52-2,46 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,96 (t, J= 4,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,43 (d, J= 6,7 Гц, 2H), 1,36-1,26 (m, 1H), 1,05 (s, 2H), 0,75 (s, 2H).

5

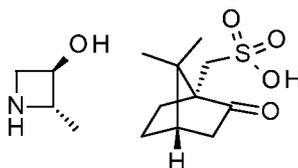
### Получение 3

(R)-2-азетидинметанола гидрохлорид



В двухгорлую КДК, оборудованную впускным отверстием для азота, добавляли (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-карбоновую кислоту (30 г, 146 ммоль), ТГФ (300 мл) и 4-метилморфолин (17,7 мл, 161 ммоль). Смесь охлаждали до -10 °С и по каплям добавляли изобутилхлорформиат (21 мл, 161 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до КТ. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией. Фильтрат охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли раствор боргидрида натрия (11,1 г, 292 ммоль) в воде (90 мл) (осторожно: выделение газа). После добавления смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли МТБЭ (300 мл) и водой (100 мл). Смесь промывали насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл), а затем насыщенным водным NaCl (200 мл). Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха для получения маслянистого вещества (27 г). Осторожно добавляли HCl (4,0 M) в 1,4-диоксане (110 мл) (осторожно: выделение газа), и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ. Растворитель выпаривали *в вакууме* для получения указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества (16 г, 89 %). Этот материал сразу использовали в способах получения 9, 11, 16 и 36.

25 (2S,3R)-2-метилазетидин-3-ол-[(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновая кислота



Этап 1

Трехгорлую КДК на 500 мл оснащали капельной воронкой и датчиком температуры. В колбу добавляли бут-2-ен-1-ол (*смесь цис/транс*) (23,7 мл, 267 ммоль) и хлороформ (200 мл). Раствор охлаждали на ледяной бане, пока внутренняя температура не достигала 1,2 °С. По каплям через капельную воронку добавляли бром (13,7 мл, 267 ммоль) в течение 2 часов со скоростью ~ 1 капля/6 с. После завершения добавления реакционную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Перемешивание выключали, и реакционной смеси давали отстояться в течение 3 дней. Гасили нас. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. Смеси давали отстояться в течение 3 дней. Органический слой удаляли, и водную фракцию экстрагировали ДХМ (x3). Органические слои объединяли и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали *в вакууме* для получения 2,3-дибромбутан-1-ола (62,3 г, 269 ммоль).

## Этап 2

### Процедура А

3-горловую КДК объемом 1 л оснащали капельной воронкой и датчиком температуры. В колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (62,3 г, 269 ммоль) и ТГФ (180 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. По каплям добавляли раствор КОН (15,1 г, 269 ммоль) в воде (135 мл) через капельную воронку в течение 10 мин. Перемешивали при КТ в течение 2 ч. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3x150 мл. Органические слои объединяли, промывали один раз ~200 мл рассола, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Органические вещества тщательно концентрировали (100 мбар, 30 °С до минимального объема, затем 10 мбар, 30 °С в течение 10 мин) для получения 37 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (60 % мас.), 2,3-дибромбутан-1-ола (36 % мас.) и EtOAc (4 % мас.), что было определено с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР. К смеси добавляли EtOH (100 мл), аминодифенилметан (36 мл, 208,6 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (26 г, 309 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение ночи. Охлаждали до КТ.

### Процедура Б

В первую колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (72,6 г, 313 ммоль) и ТГФ (200 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (17,6 г, 314 ммоль) в воде (150 мл). Перемешали при КТ в течение ночи. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc (3 × 150 мл). Органические слои объединяли, один раз промывали ~200 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaCl}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали.

Органический слой концентрировали *в вакууме* (100 мбар, 30 °С до минимального объема, затем 10 мбар, 30 °С в течение 10 мин) для получения 41,1 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (75 % мас.), 2,3-дибромбутан-1-ола (22 % мас.) и EtOAc (3 % мас.), что было определено с помощью <sup>1</sup>H ЯМР.

- 5 Во вторую колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) и ТГФ (30 мл). Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) в воде (20 мл). Перемешали при КТ в течение ночи. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3x50 мл. Органические слои объединяли, один раз промывали ~200 мл насыщенного водного раствора NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали.
- 10 Органический слой концентрировали *в вакууме* (100 мбар, 30 °С до минимального объема, затем 10 мбар, 30 °С в течение 10 мин) для получения 5,4 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (66 % мас.), 2,3-дибромбутан-1-ола (32 % мас.) и EtOAc (2 % мас.), что было определено с помощью <sup>1</sup>H ЯМР.

- В третью колбу добавляли 2,3-дибромбутан-1-ол (10 г, 43 ммоль) и ТГФ (30 мл).
- 15 Колбу помещали на водяную баню при КТ. Добавляли раствор КОН (2,42 г, 43,1 ммоль) в воде (20 мл). Смесь нагревали до 50 °С в течение 2 ч. Охлаждали до КТ. Органическую фазу отделяли. Водную фракцию экстрагировали EtOAc 3x50 мл. Органические слои объединяли, промывали один раз ~200 мл рассола, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Органический слой концентрировали *в вакууме* (100 мбар, 30 °С до минимального объема, затем 10 мбар, 30 °С в
- 20 течение 10 мин) для получения 5,4 г смеси 2-(1-бромэтил)оксирана (70 % мас.), 2,3-дибромбутан-1-ола (28 % мас.) и EtOAc (2 % мас.), что было определено с помощью <sup>1</sup>H ЯМР.

- Смеси трех реакций объединяли вместе в КДК для получения 51,9 г 2-(1-бромэтил)оксирана (73 % мас.). Добавляли EtOH (100 мл), аминодифенилметан (44 мл, 255,0 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (32 г, 380,926 ммоль). Полученную смесь перемешивали при КТ в
- 25 течение 2 ч, затем нагревали до 65 °С и продолжали перемешивание в течение ночи. Охлаждали до КТ. Неочищенные реакционные смеси из процедур А и Б объединяли вместе для очистки. Твердые вещества удаляли фильтрацией, промывая EtOH. Фильтрат концентрировали досуха. Полученное маслянистое вещество растворяли в ДХМ. Полученный раствор дважды промывали раствором NH<sub>4</sub>Cl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали
- 30 и концентрировали до объема ~150 мл. Смеси давали остояться в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрацией. Фильтрат очищали с помощью нормально-фазовой

хроматографии на силикагеле (70 % МТБЭ:гексаны) для получения неочищенного 1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола (66,8 г). ЭР/МС (m/z): 254 (M+H).

### Этап 3

5 1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол (66,8 г) растворяли в MeOH (608 мл). Полученный раствор очищали с помощью колонки Lux i-Cellulose 5 5 × 25 см, используя систему растворителей 85/15 CO<sub>2</sub>/EtOH с 0,5 % диметилэтиламина и скоростью потока 300 мл/мин для получения (2*S*,3*R*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола (19,2 г).

### 10 Этап 4

В КДК загружали (2*S*,3*R*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол (19,2 г, 75,8 ммоль), L(-)-камфорсульфовую кислоту (19 г, 80,2 ммоль), EtOH (100 мл) и Et<sub>2</sub>O (50 мл). Смесь нагревали до тех пор, пока почти все твердые частицы не растворились, затем кратковременно обрабатывали ультразвуком. Смесь нагревали до кипения, затем охлаждали до КТ и хранили в морозильной камере в течение ночи. Твердые вещества собирали фильтрацией, промывали большим объемом Et<sub>2</sub>O и сушили при пониженном давлении для получения (2*S*,3*R*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола; [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (31,9 г, 65,7 ммоль).

### 20 Этап 5

В КДК загружали 20%-ный гидроксид палладия на угле (50 % мас. воды) (2 г). Катализатор смачивали небольшим объемом EtOH. К суспензии добавляли частичный раствор (2*S*,3*R*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ола; [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (20 г, 41,2 ммоль) в EtOH (400 мл). Суспензию барботировали азотом в течение 5 мин, а затем кратковременно барботировали водородом. Реакционную смесь перемешивали в баллоне с водородом до тех пор, пока весь исходный материал не исчез согласно анализу ЖХ-МС. Реакционную смесь отфильтровывали сквозь слой из Celite®.

30 Во второй колбе, используя ту же процедуру, гидрировали (2*S*,3*R*)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол; [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновую кислоту (10 г, 20,6 ммоль) с 20%-ным гидроксидом палладия на угле (50 % мас. воды) (1 г) в EtOH (200 мл).

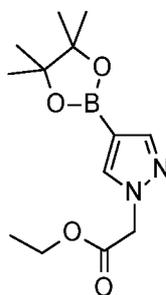
В третьей колбе, используя ту же процедуру, гидрировали (2S,3R)-1-бензгидрил-2-метилазетидин-3-ол; [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновую кислоту (2 г, 4,12 ммоль) с 20%-ным гидроксидом палладия на угле (50 % мас. воды) (0,2 г) в EtOH (40 мл).

5 Три фильтрата объединяли вместе и концентрировали *в вакууме*. Материал суспендировали в *n*-гептане и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, а затем твердые вещества собирали фильтрацией. Последовательность ультразвуковой обработки и фильтрации повторяли еще четыре раза. Твердое вещество сушили в вакууме в течение ночи для получения указанного в заголовке соединения (20,11 г, выход 53 % за 5 этапов). <sup>1</sup>H ЯМР (399,85 МГц, MeOD): 4,35-4,25 (m, 2H), 4,07 (dd, J= 6,9, 10,6 Гц, 1H), 3,78 (dd, J= 7,0, 10,6 Гц, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,79 (d, J= 14,9 Гц, 1H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,92 (d, J= 18,4 Гц, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,54 (d, J= 6,6 Гц, 3H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

15

### Получение 5

Этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)ацетат



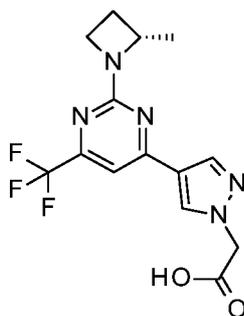
В КДК на 500 мл загружали 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (15 г, 77,32 ммоль), АЦН (150 мл), калия карбонат (32,06 г, 232,0 ммоль) и этилбромацетат (9,09 мл, 81,2 ммоль). Суспензию перемешивали при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разделили между EtOAc (300 мл) и водой (250 мл). Слои разделили, и водный слой экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным хлоридом натрия (500 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* для получения маслянистого вещества светло-желтого цвета.

25 Очищали хроматографией на силикагеле с применением градиента от 0 до 5 % MeOH в ДХМ для получения указанного в заголовке соединения (16.8 г, выход 76 %). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,14 (q,  $J=7,1$  Гц, 2H), 1,26 (m, 12H), 1,02 (t,  $J=7,2$  Гц, 3H).

### Получение 6

5 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусная кислота



В КДК на 2000 мл загружали этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)ацетат (39,15 г, 132,8 ммоль), 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин  
10 (27,9 г, 126 ммоль), 1,4-диоксан (800 мл), водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 200 мл, 400 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (2,8 г, 4,0 ммоль). Смесь нагревали до 85 °С. Через 2 ч смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разделили на две части и обрабатывали в соответствии со следующими методами:

#### Метод А:

15 К первой порции реакционной смеси добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (18,69 г, 59,75 ммоль) и нагревали до 70 °С в течение 2,5 ч. Охлаждали до КТ. Добавляли водный NaOH (2 М, 166 мл, 332 ммоль) и перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли EtOAc (500 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь подкисляли до pH = 7, используя водную HCl (5 М), и  
20 экстрагировали EtOAc (4 × 250 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (125 мл), и по каплям добавляли гептан (125 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали смесью ДХМ/гептана 1:1 (50 мл). Твердое вещество сушили на воздухе.

25 Метод Б:

Вторую порцию реакционной смеси концентрировали в вакууме для удаления 1,4-диоксана. Смесь разделили между EtOAc и водой. Водный слой отделили, и органический

слой концентрировали досуха. В колбу, содержащую остаток, добавляли 1,4-диоксан (420 мл), водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 M, 75 мл, 150 ммоль) и соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (18,69 г, 59,75 ммоль). Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до КТ.

5 Добавляли водный NaOH (2 M, 125 мл, 250 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc (500 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Водную фазу отделяли и оставляли отстаиваться в течение ночи. Водную смесь подкисляли до pH = 7, используя водную HCl (5 M), и экстрагировали EtOAc (2 × 250 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали

10 *в вакууме* для получения твердого вещества.

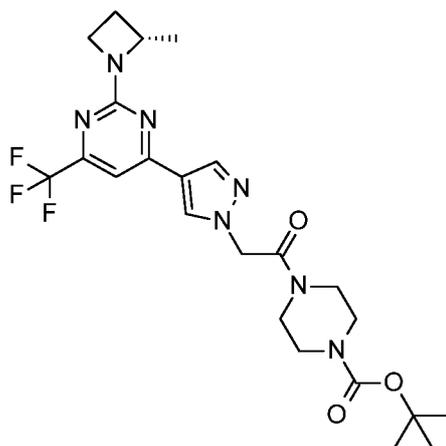
Метод очистки:

Продукты из методов А и Б объединяли и растворяли в ТГФ (485 мл). Добавляли тиоловую смолу SiliaMetS® (32 г). Смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали *под вакуумом* для получения указанного в заголовке соединения

15 в виде порошка белого цвета (31,7 г, 72 %). ЭР/МС (m/z): 342 (M+H); 340 (M-H).

### Получение 7

*Трет*-бутил-4-[2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат

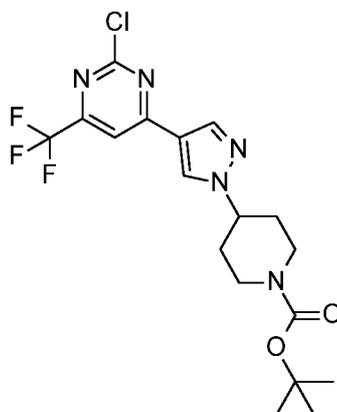


20 В КДК на 1 л загружали 2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусную кислоту (31,7 г, 91,0 ммоль), *трет*-бутилпиперазин-1-карбоксилат (20,5 г, 109 ммоль) и ДХМ (320 мл). К полученному раствору добавляли Et<sub>3</sub>N (25,6 мл, 182 ммоль), а затем по каплям раствор ангидрида 2,4,6-трипропил-

1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксида (50 % мас. в EtOAc, 68 мл, 114,2 ммоль). Перемешивали при КТ в течение 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (500 мл), а затем насыщенным водным NaCl. Органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в высоком вакууме для получения указанного в заголовке соединения (52,5 г, чистота оценивается в 88 % мас., исходя из теоретического количественного выхода продукта). ЭР/МС (m/z): 510 (M+H); 508 (M-H).

### Получение 8

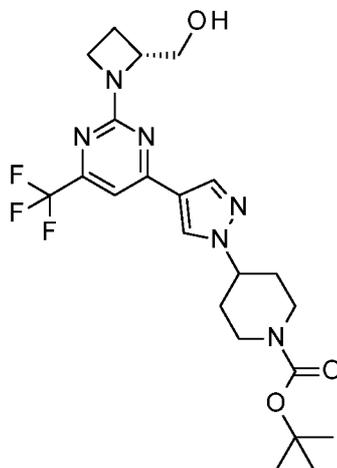
*Трет*-бутил-4-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



В пробирку для микроволновой печи добавляли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,7 г, 3,05 ммоль) и 1,4-диоксан (15 мл). К раствору добавляли *трет*-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1,55 г, 4,0 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,195 г, 0,17 ммоль) и водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 5,5 мл, 11 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 85 °С в течение 1 ч. Во второй пробирке проводили ту же реакцию в том же масштабе. Реакционные смеси объединяли в делительной воронке. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (2,33 г, 88 %). ЭР/МС (m/z): 432, 434 (M+H); 430, 432 (M-H).

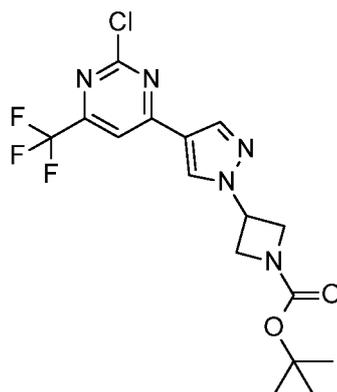
### Получение 9

*Трет*-бутил-4-[4-[2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1- карбоксилат



В трех отдельных пробирках для микроволнового реактора смешивали *трет*-бутил-4-  
5 [4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1 г,  
2,3 ммоль) и 1,4-диоксан (16 мл). Добавляли гидрохлорид (*R*)-2-азетидинметанола (0,52 г,  
4,3 ммоль) и ДИПЭА (1,6 мл, 9,3 ммоль). Пробирки герметизировали и нагревали в  
микроволновом реакторе при 130 °С в течение 2,5 ч. Полученные реакционные смеси  
объединяли, затем смесь разбавляли насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> и дважды экстрагировали  
10 EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали.  
Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 10 до 80 %  
EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения в виде пенистого  
вещества белого цвета (3,2 г, 95 %). ЭР/МС (m/z): 483 (M+H).

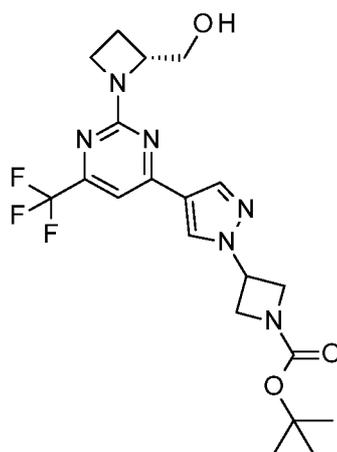
15 **Получение 10**  
*Трет*-бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-  
карбоксилат



В пробирку для микроволнового реактора добавляли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,50 г, 2,30 ммоль), 1,4-диоксан (22 мл) и воду (2 мл). К раствору добавляли *трет*-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (0,630 г, 1,71 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,20 г, 0,26 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (500 мг, 3,67 ммоль). Пробирку герметизировали и перемешивали при КТ в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь загружали в картридж с диоксидом кремния, сушили в вакуумной печи, и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (градиент от 0 до 45 % EtOAc/гексана) для получения указанного в заголовке соединения в виде маслянистого вещества светло-коричневого цвета (0,375 г, 49 %). ЭР/МС (m/z): 348 (M+H<sup>+</sup>/Bu); 402 (M-H).

### Получение 11

*Трет*-бутил-3-[4-[2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат

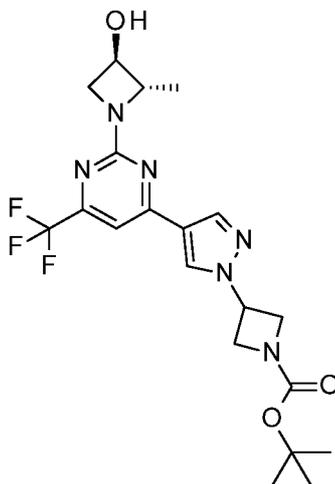


В пробирке смешивали *трет*-бутил-3-[4-[2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,47 ммоль) и ТГФ (18 мл). Добавляли (*R*)-

2-азетидинметанола гидрохлорид (150 мг, 1,23 ммоль) и ДИПЭА (1,0 мл, 5,7 ммоль). Пробирку герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 100 °С в течение 1 ч 40 мин. После охлаждения до КТ неочищенную реакционную смесь загружали в картридж с диоксидом кремния, сушили в вакуумной печи, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 80 % (5 % MeOH/EtOAc)/гексанов для получения указанного в заголовке соединения в виде бесцветного маслянистого вещества (153 мг, 72 %). ЭР/МС (m/z): 455 (M+H).

### Получение 12

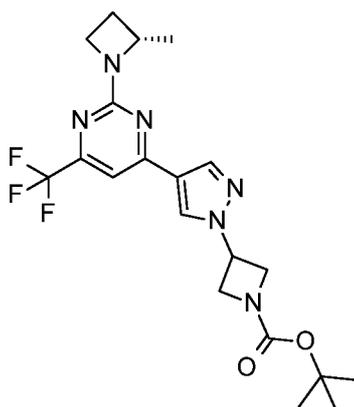
10 *Трет*-бутил-3-[4-[2-[(2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в Получении 11, используя (2*S*,3*R*)-2-метилазетидин-3-ол [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксо-15 норборнан-1-ил]метансульфоновую кислоту. ЭР/МС (m/z): 455 (M+H).

### Получение 13

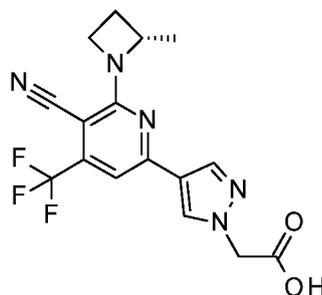
*Трет*-бутил-3-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в  
 Получении 11, используя соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната  
 (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле,  
 5 используя 45 % EtOAc/гексанов. ЭР/МС (m/z): 439 (M+H).

#### Получение 14

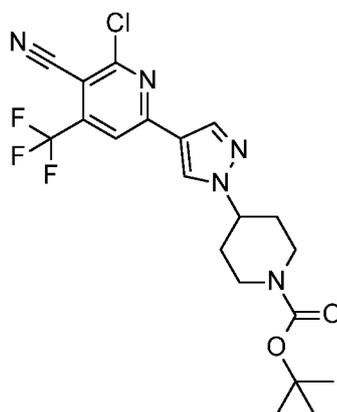
2-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-  
 ил]уксусная кислота



10 В КДК загружали этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-  
 ил)ацетат (2,95 г, 10,5 ммоль), 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (2 г,  
 8,3 ммоль), 1,4-диоксан (52,4 мл) и водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 13,3 мл, 26,6 ммоль). Смесь  
 барботировали азотом в течение 10 мин. Добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия  
 15 (II) (191 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16,5 ч. Колбу оснащали  
 обратным холодильником и добавляли соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-  
 ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (2,73 г, 9,10 ммоль). Смесь нагревали до  
 70 °С и перемешивали в течение 3 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли водный NaOH (2 М,  
 21 мл, 42 ммоль), и смесь перемешивали при КТ в течение 15 минут. Органический  
 20 растворитель выпаривали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой (50 мл), и воду отцеживали от

твердого вещества. Этот процесс повторяли с водой (50 мл) два раза. Твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и сушили на воздухе в течение ночи. Добавляли 2-метилтетрагидрофуран (30,4 мл) и водную лимонную кислоту (6,5 % мас., 30,4 мл). Перемешивали в течение 5 мин, а затем разделяли слои. Органический слой промывали водной лимонной кислотой (6,5 % мас., 30,4 мл). Органический раствор сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (3,14 г, чистота оценивается в 97 % мас., исходя из теоретического количественного выхода продукта). ЭР/МС (m/z): 366 (M+H); 364 (M-H).

10 **Получение 15**  
*Трет*-бутил-4-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Метод А:

15 В пробирку для микроволнового реактора добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (497 мг, 2,063 ммоль), *трет*-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (867,2 мг, 2,3 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорида и ДХМ (91,2 мг, 0,109 ммоль), водный карбонат калия (3 М раствор, 2,1 мл, 6,3 ммоль) и 1,4-диоксан (10,5 мл). Смесь барботировали азотом в течение 5 минут, герметизировали и нагревали до 20 80 °С. Через 1 ч охлаждали до КТ. Смесь фильтровали через слой Celite® и промывали EtOAc. Остаток концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 15 до 40 % EtOAc в гексанах, затем быстро сушили *in vacuo* при 35 °С для получения указанного в заголовке соединения (705 мг, 64 %). ЭР/МС (m/z): 454, 456 (M-H).

25

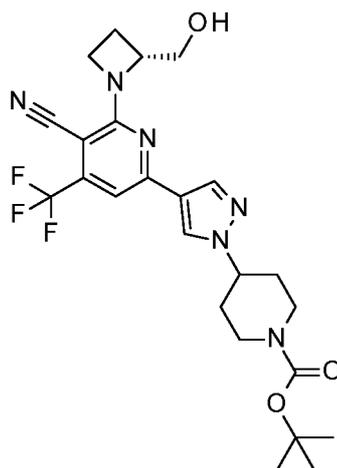
Метод Б:

В КДК добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (1,07 г, 4,44 ммоль) и 1,4-диоксан (25 мл). Добавляли *трет*-бутил-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2,08 г, 5,51 ммоль), 5 тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (200 мг, 0,17 ммоль) и водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 М, 8,5 мл, 17 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом и нагревали при 85 °С в течение 1,5 ч. Из реакционной смеси отцеживали органическую фазу, и неочищенную реакционную смесь разделяли на два равных количества для использования в Получениях 16 и 17. ЭР/МС (m/z): 454 (M-H).

10

### Получение 16

*Трет*-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат

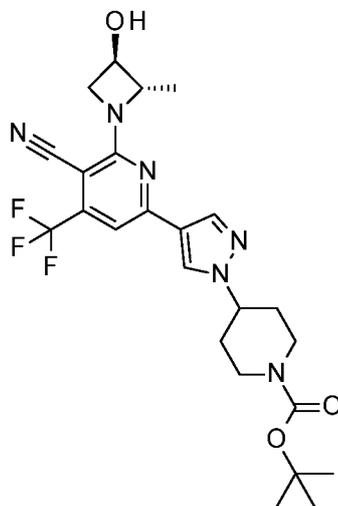


15 В пробирку для микроволнового реактора добавляли ½ неочищенного продукта реакции из Метода Б Получения 15, (R)-2-азетидинметанола гидрохлорид (0,5 г, 4 ммоль), ДИПЭА (1,6 мл, 9,2 ммоль) и дополнительное количество 1,4-диоксана (16 мл). Суспензию нагревали при 120 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали до неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 20 градиент от 50 до 80 % EtOAc/гексанов, и снова очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 2 до 5 % ИПС/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета (264 мг, 26 %). ЭР/МС (m/z): 507 (M+H).

25

### Получение 17

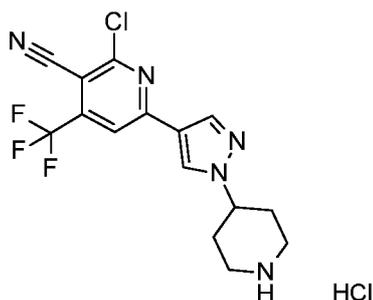
*Трет*-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в  
5 Получении 16, используя вторую  $\frac{1}{2}$  неочищенного продукта реакции из Получения 15 и (2*S*,3*R*)-2-метилазетидин-3-ол [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновую кислоту. ЭР/МС ( $m/z$ ): 507 (M+H).

### Получение 18

10 2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорид

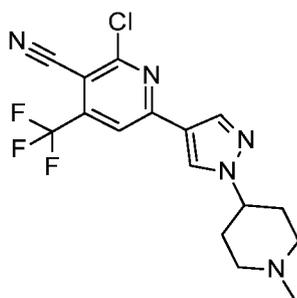


В пробирку добавляли *трет*-бутил-4-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (705 мг, 1,5 ммоль), 4 М HCl в 1,4-диоксане  
15 (1,5 мл, 6,0 ммоль) и ДХМ (1,5 мл). Смесь перемешивали при КТ. Через 1 ч смесь концентрировали *в вакууме*, и остаток сушили в вакууме в течение ночи для получения указанного в заголовке соединения (608 мг), которое использовали как есть без

дополнительной очистки в Получении 19 и 20. ЭР/МС (m/z): 356, 358 (свободное основание М+Н).

### Получение 19

5 2-хлор-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

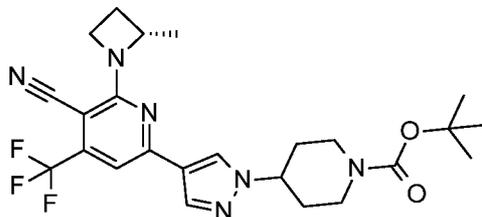


В пробирку добавляли 2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила гидрохлорида (303,3 мг, 0,74 ммоль), 13,3 М формальдегида в воде (0,2 мл, 3 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (378 мг, 1,73 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (6,0 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный бикарбонат натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Экстракты объединяли и концентрировали *in vacuo* для получения указанного в заголовке соединения (285 мг, выход 99 %). ЭР/МС (m/z): 370, 372 (М+Н).

15

### Получение 20

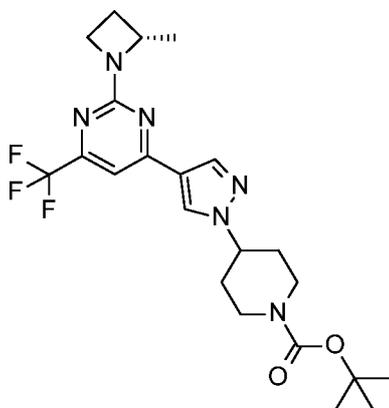
*Трет*-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиперидил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают из 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила и *трет*-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата, используя по существу ту же процедуру, что и в Примере 10 ниже. ЭР/МС (m/z): 491 (М+Н).

### Получение 21

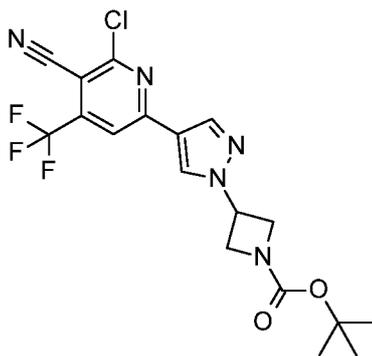
*Трет*-бутил-4-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пирозол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат



2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (0,258 г, 1,1 ммоль) растворяли в 1,4-  
5 диоксане (6 мл) и добавляли *трет*-бутил-4-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-  
ил)-1*H*-пирозол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат (0,591 г, 1,52 ммоль),  
тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (68 мг, 0,059 ммоль) и 2 М водный карбонат натрия  
(2,2 мл, 4,4 ммоль). Смесь нагревали при 85 °С в микроволновом реакторе в течение 1 ч.  
Охлаждали до КТ и добавляли соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-  
10 ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (0,414 г, 1,36 ммоль) и ДИПЭА (0,6 мл,  
3,4 ммоль). Смесь нагревали при 110 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным  
водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли,  
высушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали  
15 хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50 % EtOAc/гексанов, для  
получения указанного в заголовке соединения (215 мг, 41 %) в виде твердого вещества белого  
цвета. ЭР/МС (m/z): 467 (M+H).

### Получение 22

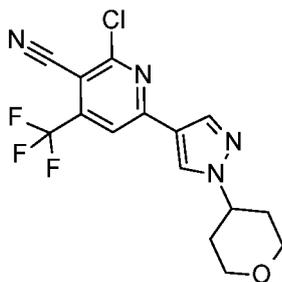
*Трет*-бутил-3-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]азетидин-1-  
20 карбоксилат



В пробирку добавляли 3-циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (0,360 г, 1,49 ммоль), 1,4-диоксан (7,5 мл), *трет*-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (0,727 г, 1,98 ммоль),  
 5 тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (95 мг, 0,08 ммоль) и 2 М водный карбонат натрия (2,8 мл, 5,6 ммоль, 2 моль/л). Сосуд герметизировали и нагревали в микроволновом реакторе при 85 °С в течение 1 ч. Разбавляли насыщенным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до  
 10 90 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (0,609 г, 95 %). ЭР/МС (m/z): 426, 428 (M-H).

### Получение 23

2-хлор-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



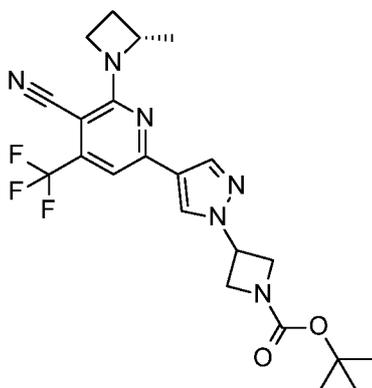
15

Указанное в заголовке соединение получают из 1-тетрагидропиран-4-ил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразола, используя по существу ту же процедуру, что и в Получении 22. ЭР/МС (m/z): 357, 359 (M+H).

20

### Получение 24

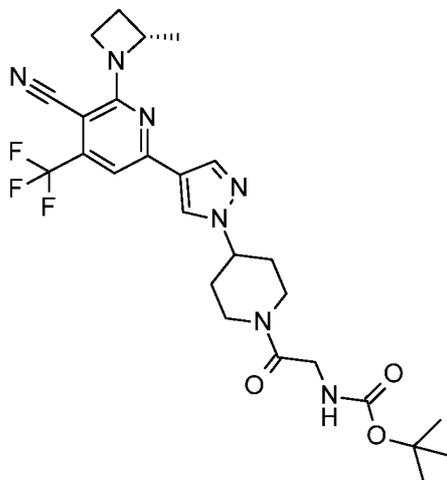
*Трет*-бутил-3-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



*Трет*-бутил-3-[4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (603 мг, 1,410 ммоль) растворяли в ТГФ (18 мл). Добавляли соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (519 мг, 1,711 ммоль) и ДИПЭА (0,75 мл, 4,3 ммоль), затем смесь нагревали при 130 °С в течение 2,5 ч. Растворитель выпаривали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 50 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (498 мг, 76 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЭР/МС (m/z): 463 (M+H), 461 (M-H).

### Получение 25

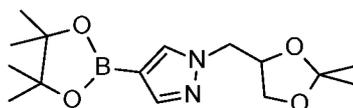
*Трет*-бутил-N-[2-[4-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамат



2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (0,129 г, 0,330 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл). Добавляли 2-(*трет*-бутоксикарбониламино)уксусную кислоту (69 мг, 0,39 ммоль), НАТУ (0,175 г, 0,460 ммоль) и ДИПЭА (0,18 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, затем разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на С18, связанной с диоксидом кремния, (растворитель А = 10 мМ водный бикарбонат аммония, растворитель В = АЦН; градиент от 10 до 91 % В) для получения указанного в заголовке соединения (129 мг, 71 %). ЭР/МС (m/z): 548 (M+H).

### Получение 26

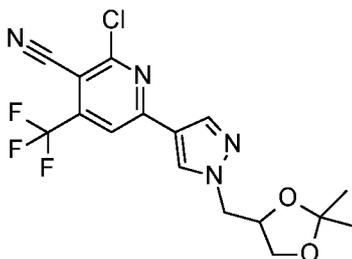
1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (0,500 г, 2,50 ммоль) суспендировали в ДМФ (10 мл), затем добавляли 4-(хлорметил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан (0,73 мл, 5,0 ммоль) и карбонат цезия (1,64 г, 5,03 ммоль). Смесь нагревали при 75 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и промывали четыре раза насыщенным водным NaCl, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали для получения указанного в заголовке соединения (780 мг), которое использовали далее без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z): 309 (M+H).

### Получение 27

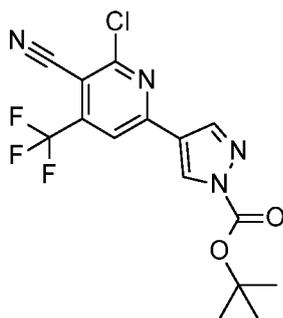
2-хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



3-циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (0,352 г, 1,46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (7,3 мл). Добавляли 1-(2,2-диметил-[1,3]диоксолан-4-илметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (0,602 г, 1,89 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,715 г, 0,619 ммоль) и водный 2 М карбонат натрия (2,8 мл, 5,6 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем нагревали до 85 °С в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 40 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (207 мг, 36 %) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЭР/МС (m/z): 387, 389 (M+H).

### Получение 28

Трет-бутил-4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-карбоксилат

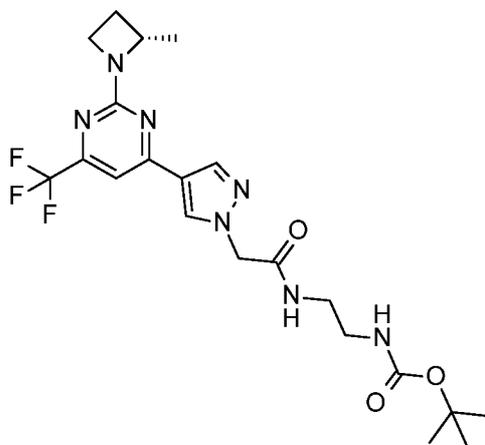


В пробирке объединяли 3-циано-2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин (195 мг, 0,785 ммоль), трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-карбоксилат (250 мг, 0,85 ммоль), 2 М водный карбонат натрия (2,5 мл, 5,0 ммоль) и 1,4-диоксан (4 мл). Реакционную смесь дегазировали при КТ, барботируя азот через реакционную смесь при перемешивании в течение 5 мин. Добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (185 мг, 0,240 ммоль), и реакционную

смесь нагревали при 100 °С в течение 2 ч. Добавляли воду, и экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 25 до 50 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (40 мг, 14 %) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ЭР/МС (m/z):  
5 271, 273 (M-H-BOC).

### Получение 29

*Трет*-бутил-N-[2-[[2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]амино]этил]карбамат

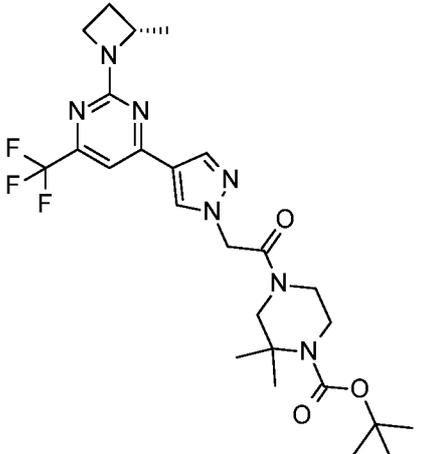


10 В пробирку добавляли 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]уксусную кислоту (200 мг, 0,586 ммоль), ДМФ (2 мл), ДИПЭА (0,31 мл, 1,76 ммоль), НАТУ (0,267 г, 0,703 ммоль) и N-BOC-этилендиамин (0,102 мл, 0,644 ммоль). Перемешивали в течение 8 ч при КТ, затем очищали препаративной  
15 ВЭЖХ (параметры: растворители - 10 mM водный бикарбонат аммония, pH 10 / 5% MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); предколонка – Waters ВЕН HILIC 100 × 30 мм 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15 × 30 мм; колонка: Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм с использованием  
20 встроенного нагревателя при 50 °С; градиент от 33 до 67 % В) для получения указанного в заголовке соединения (179 мг, 63 %). ЭР/МС (m/z): 484 (M+H).

Соединения, приведенные в Таблице 1, получают, используя по существу ту же процедуру, что и в Получении 29, и соответствующий коммерчески доступный амин.

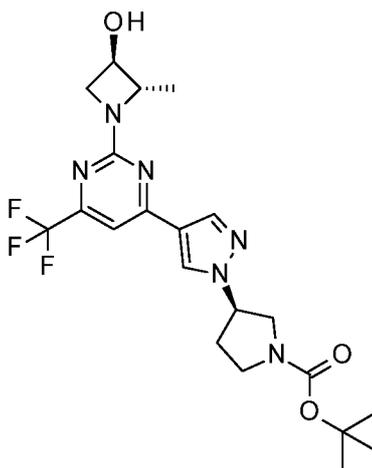
25 **Таблица 1**

Номер Получения	Название	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
30	<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> )-2-метил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		524
31	<i>трет</i> -бутил-(3 <i>S</i> )-3-метил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		524
32	<i>трет</i> -бутил-(2 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-2,5-диметил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		538

<b>33</b>	<i>трет</i> -бутил-2,2-диметил-4-[2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат		538
-----------	---	--	-----

### Получение 34

*Трет*-бутил-(3*R*)-3-[4-[2-[(2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



5

В реакционном сосуде объединяли 2,4-дихлор-6-(трифторметил)пиримидин (600 мг, 2,71 ммоль) с (*R*)-*трет*-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилатом (1 г, 2,67 ммоль), 2 М водным карбонатом натрия (3 мл, 6 ммоль) и бис(трифенилфосфин)дихлоридом палладия (II) (50 мг, 0,068 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Смесь дегазировали азотом и нагревали при 80 °С в течение 2 ч. Разбавляли EtOAc (75 мл), промывали водой и насыщенным водным NaCl. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток объединяли в пробирке с [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоновой кислоты (420 мг, 1,32 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и ДИПЭА (0,7 мл, 4 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 120 °С в микроволновом реакторе в

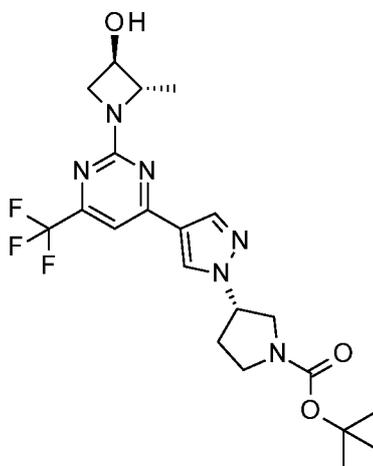
15

течение 1 ч. Реакционную смесь наносили непосредственно на силикагель и очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 80 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (570 мг, 92 %) в виде беловатого пенистого вещества. ЭР/МС (m/z): 469 [M+H].

5

### Получение 35

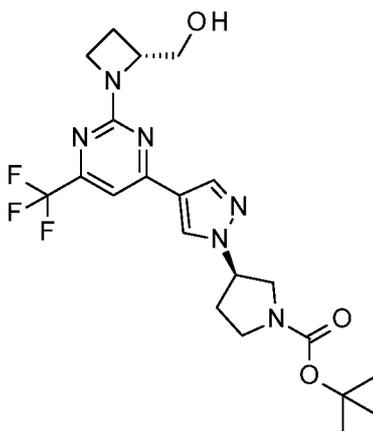
*Трет*-бутил-(3*S*)-3-[4-[2-[(2*S*,3*R*)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат



10 Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в Получении 34, используя (*S*)-*трет*-бутил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-ил)пирролидин-1-карбоксилат. ЭР/МС (m/z): 469 [M+H].

### Получение 36

15 *Трет*-бутил-3-[(1*R*)-4-[2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пирролидин-1-карбоксилат

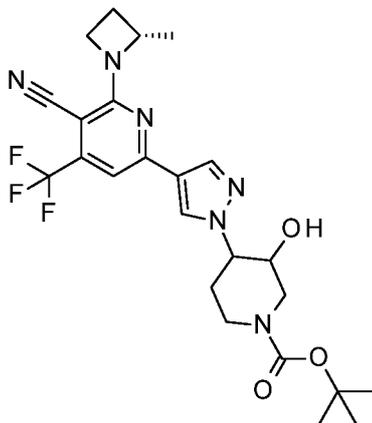


Указанное в заголовке соединение по существу получали, как это описано в  
Получении 34, используя (*R*)-2-азетидинметанола гидрохлорид. ЭР/МС (*m/z*): 469 [M+H].

5

### Получение 37

*Трет*-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-  
пиридил]пиразол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

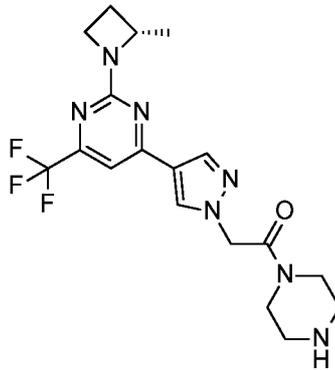


В пробирку добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол  
10 (560 мг, 2,9 ммоль), *трет*-бутил-7-окса-4-азабицикло[4.1.0]гептан-4-карбоксилат (580 мг,  
2,9 ммоль), ДМФ (10 мл) и карбонат цезия (1,7 г, 5,2 ммоль). Смесь нагревали при 80 °С в  
течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Экстракты  
объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения  
15 неочищенного *трет*-бутил-3-гидрокси-4-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-  
ил)пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг). Этот материал помещали в КДК и  
добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (300 мг, 1,2 ммоль), 1,4-  
диоксан (5 мл) и 2 М водный карбонат натрия (1,3 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь

дегазировали при КТ, барботируя азот через реакционную смесь при перемешивании в течение 5 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (80 мг, 0,06 ммоль) и дегазировали в течение дополнительных 3 мин. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 4 ч, затем охлаждали до КТ. Добавляли ДИПЭА (0,6 мл, 3 ммоль) и соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (410 мг, 1,4 ммоль). Перемешивали в течение 30 минут при КТ, а затем нагревали при 80 °С в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Экстракты объединяли и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (C18, градиент от 10 до 100 % АЦН/10 mM водного карбонат аммония + 5% метанол) для получения указанного в заголовке соединения (95 мг, 15 %). ЭР/МС (m/z): 507 (M+H).

### Пример 1

2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанон

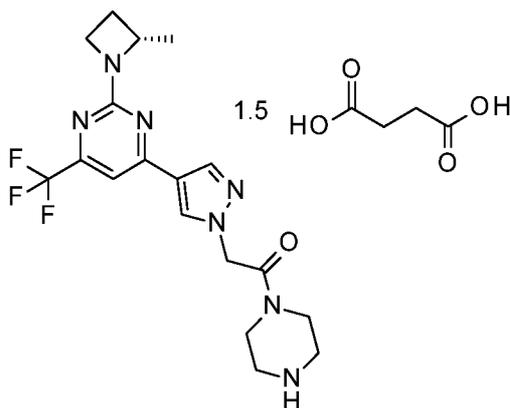


В КДК на 2 л загружали *трет*-бутил-4-[2-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]пиперазин-1-карбоксилат (47,0 г, 89,5 ммоль) и добавляли ДХМ (470 мл). К смеси по каплям добавляли ТФК (60 мл, 778 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 19 ч. Добавляли дополнительное количество ТФК (8 мл, 110 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 18 ч. Медленно добавляли реакционную смесь в колбу, содержащую охлажденный водный NH<sub>4</sub>OH (35 % мас., 150 мл, 1300 ммоль). Слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (400 мл) и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в ИПС (400 мл) и концентрировали *в*

вакууме для получения указанного в заголовке соединения в виде беловатого пенистого вещества (32 г, 84 %). ЭР/МС (m/z): 410 (M+H).

### Пример 1а

5 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-илэтанона сесквисукцинат



В реактор добавляли 2-[4-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-пиперазин-1-ил-этанон (959 г, 2,34 моль), а  
10 затем ИПС (11,5 л). Добавляли янтарную кислоту (550 г, 4,69 моль), и смесь нагревали до 70-80 °С, чтобы получить раствор. Смесь перемешивали при температуре от 70 до 80 °С в течение 2 ч, затем охлаждали до 25 °С в течение 6 ч. Смесь отфильтровывали и промывали ИПС (1 л). Полученные твердые вещества сушили при 40-50 °С в течение 6 ч для получения  
15 указанного в заголовке соединения (1070 г, 78 %) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,41 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,53-4,43 (m, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,58-3,47 (m, 4H), 2,95-2,82 (m, 4H), 2,47-2,40 (m, 1H), 2,37 (s, 6H – сукцинатные метиленовые группы, 1,5 экв.), 2,02-1,92 (m, 1H), 1,50 (d, J = 4 Гц, 3H). ЭР-МС высокого разрешения (m/z): теоретически 410,1911 (свободное основание M+H), наблюдаемое 410,1916.

20 Пики РПД из Примера 1а приведены в Таблице 2.

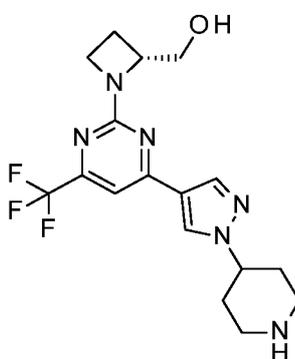
**Таблица 2:** Пики порошковой рентгеновской дифракции Примера 1а

Пик	Угол (° 2-тета)	Относительная интенсивность (% от самого интенсивного пика)
1	12,1	27,5 %
2	14,1	22,7 %
3	16,3	33,3 %

4	17,7	30,5 %
5	18,9	100,0 %
6	20,0	22,1 %
7	20,5	53,8 %
8	21,3	44,9 %
9	22,0	36,6 %
10	24,3	23,2 %

### Пример 2

[(2*R*)-1-[4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол



5

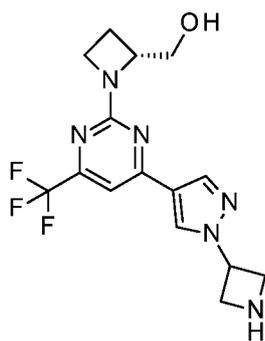
*Трет*-бутил-4-[4-[2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-

(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2,55 г, 5,28 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и добавляли ТФК (10 мл, 132 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем наносили непосредственно на смолу для СКО. Смолу промывали 10 MeOH, а затем аммиаком в растворе MeOH (7 М). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 0 до 9 % (7 М аммиака/MeOH)/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения в виде порошка белого цвета (2,02 г, 94 %). ЭР/МС (m/z): 383 (M+H); 381 (M-H).

15

### Пример 3

[(2*R*)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол

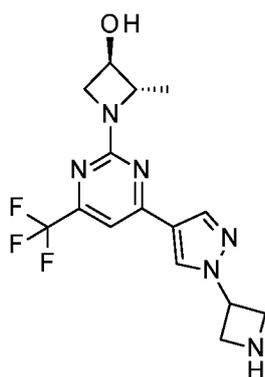


Трет-бутил-3-[4-[2-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляют ТФК (5 мл, 66 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при КТ. Остаток выпаривали совместно с ДХМ и сушили в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А = 10 мМ водный бикарбонат аммония, рН 10 / 5% MeOH, растворитель В = АЦН; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм) для получения указанного в заголовке соединения (67 мг, 40 %) в виде порошка белого цвета. ЭР/МС (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

#### Пример 4

(2S,3R)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метилазетидин-3-ол

15



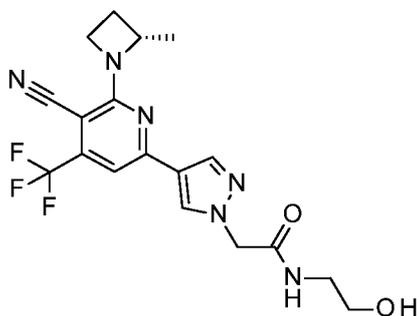
Трет-бутил-3-[4-[2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (153 мг, 0,336 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляли ТФК (5 мл, 66 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, затем концентрировали при пониженном давлении при КТ. Остаток выпаривали

20

совместно с ДХМ и сушили в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А = 10 мМ водный  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  с 5 %  $\text{MeOH}$ , pH 10, растворитель В = АЦН; колонка – Phenomenex<sup>®</sup> Kinetex<sup>®</sup> EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм) для получения указанного в заголовке соединения (79 мг, 57 %) в виде порошка белого цвета. ЭР/МС (m/z): 355 (M+H); 353 (M-H).

### Пример 5

2-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]-*N*-(2-гидроксиэтил)ацетамид



10

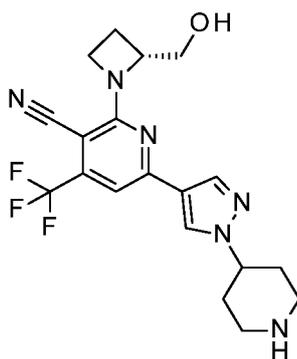
2-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пирозол-1-ил]уксусную кислоту (351 мг, 0,96 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и добавляли НАТУ (482 мг, 1,24 ммоль), этаноламин (0,1 мл, 2 ммоль) и ДИПЭА (0,5 мл, 3 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 2 д. Реакционную смесь сразу очищали обращенно-фазовой хроматографией (диоксид кремния, связанный с C18), используя градиент от 5 до 95 %  $\text{MeCN}$ /водного  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (10 мМ), для получения указанного в заголовке соединения (110 мг, 28 %). ЭР/МС (m/z): 409 (M+H); 407 (M-H).

15

### Пример 6

2-[(2*R*)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пирозол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

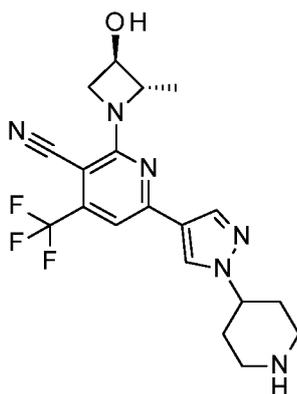
20



Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2R)-2-(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (264 мг, 0,52 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). К реакционной смеси одной порцией добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ, и реакционную смесь концентрировали. Реакционный материал разбавляли MeOH (1 мл) и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, чтобы получить pH~8. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (40 г, C18, градиент 20-100 % АЦН/10 mM водного (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с 5% MeOH) для получения указанного в заголовке соединения (135,5 мг, 64 %). ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

### Пример 7

2-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

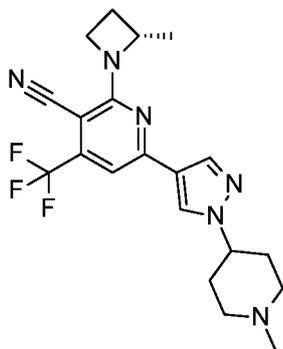


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S,3R)-3-гидрокси-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (220 мг, 0,43 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл). К реакционной смеси одной порцией добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ, и

реакционную смесь концентрировали. Реакционный материал разбавляли MeOH (1 мл) и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub>, чтобы получить pH~2. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (40 г, C18, градиент 20-100 % АЦН/10 mM водного (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> с 5% MeOH) для получения указанного в заголовке соединения (127 мг, 72 %). ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

### Пример 8

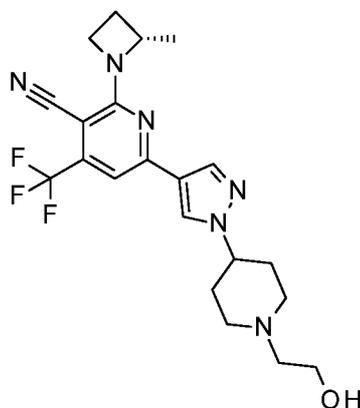
2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



В пробирку добавляли 2-хлор-6-[1-(1-метил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (261 мг, 0,68 ммоль), соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (338 мг, 1,1 ммоль), ДИПЭА (0,4 мл, 2 ммоль) и ТГФ (3,7 мл). Пробирку герметизировали и нагревали при 130 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между ДХМ и 1 Н водным HCl. Водную фазу нейтрализовали 1 Н NaOH, затем трижды экстрагировали ДХМ. Органические экстракты смешивали. Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Материал сушили при 50 °C в вакуумном сушильном шкафу в течение 1 ч. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 5 до 10 % MeOH/ДХМ, фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли, концентрировали и сушили в вакуумной печи при 50 °C в течение ночи. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А = 10 mM водный бикарбонат аммония с 5 % MeOH, растворитель В = АЦН; колонка – Xbridge™ 30 мм × 75 мм 5 мкм, 45 мл/мин; градиент – от 5 до 100 % В) для получения указанного в заголовке соединения (73 мг, 26 %). ЭР/МС (m/z): 405 (M+H).

### Пример 9

6-[1-[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



В пробирку на 20 мл добавляли гидрохлорид 2-хлор-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-  
5 4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (304,3 мг, 0,63 ммоль), 2-[*трет*-  
бутил(диметил)силил]оксиацетальдегид (219 мг, 1,19 ммоль), ДИПЭА (0,52 мл, 3,1 ммоль),  
триацетоксиборгидрид натрия (277,2 мг, 1,3 ммоль) и ДХМ (2,0 мл). Реакционную смесь  
перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли 2-[*трет*-  
бутил(диметил)силил]оксиацетальдегид (219 мг, 1,2 ммоль) и перемешивали в течение ночи  
10 при КТ. Добавляли насыщенный раствор водного бикарбоната натрия и дважды  
экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным  
NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток  
очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 40 до 70 % EtOAc в гексанах,  
для получения 6-[1-[1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-  
15 2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (220 мг, 58 %).

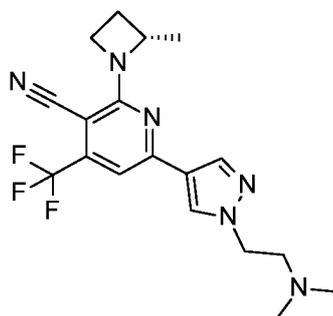
В пробирку добавляли 6-[1-[1-[2-[*трет*-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-4-  
пиперидил]пиразол-4-ил]-2-хлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (175 мг,  
0,289 ммоль), соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-  
метилазетидин-1-ия (136 мг, 0,45 ммоль), ДИПЭА (0,15 мл, 0,85 ммоль) и ТГФ (1,5 мл,  
20 18 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 130 °С в течение 60 мин. Реакционную  
смесь разделяли между EtOAc и 1 Н HCl, органический слой удаляли, и водный слой трижды  
экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным  
NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток  
растворяли в ТГФ (1,3 мл), и смесь охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли 1 М  
25 фторид тетрабутиламония в ТГФ (0,37 мл, 0,37 ммоль). Реакционной смеси давали

нагреться до КТ и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя 100 % гексанов, затем используя градиент от 1 до 10 % (0,7 Н аммиака в MeOH)/ДХМ, для получения указанного в заголовке соединения (93 мг, 73 %). ЭР/МС (m/z): 435 (M+H).

5

### Пример 10

6-[1-[2-(диметиламино)этил]пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

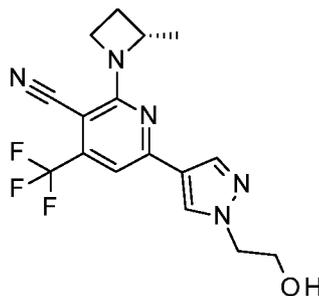


10 В реакционный сосуд добавляли 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (250 мг, 1,04 ммоль), N,N-диметил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанамин (271 мг, 1,07 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл), водный карбонат калия (3 М, 1,04 мл 3,12 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (40 мг, 0,052 ммоль). Сосуд герметизировали и нагревали при 80 °С в течение 2 ч, затем смесь  
15 охлаждали до КТ. Фильтровали через 3 г картридж Celite® с помощью EtOAc для элюирования. Фильтрат концентрировали упариванием. К остатку добавляли соль [(1R,4S)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2S)-2-метилазетидин-1-ия (378 мг, 1,24 ммоль), ДИПЭА (0,9 мл, 5,2 ммоль) и ДМСО (10 мл). Смесь нагревали при 120 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и загружали в картридж Strata-XL® (8 г;  
20 предварительно промытый MeOH, высушенный, а затем промытый водой). Картридж промывали водой, а затем смесью MeOH/воды 1:1, и элюенты удаляли. Продукт элюировали MeOH, затем ДХМ и, наконец, смесью ДХМ/MeOH 1:1, объединяя элюированные фракции. Объединенные фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А = 10 мМ водный бикарбонат аммония с 5 % MeOH pH 10, растворитель В = АЦН; предколонка – Waters ВЕН HILIC 100 × 30 мм 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15 × 30 мм; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 ×  
25

30 мм с использованием встроенного нагревателя при 50 °С; градиент от 33 до 100 % В) для получения указанного в заголовке соединения (53 мг, 13 %). ЭР/МС (m/z): 379 (M+H).

### Пример 11

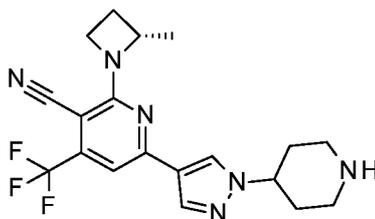
5 6-[1-(2-гидроксиэтил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



10 Указанное в заголовке соединение по существу получали, используя метод, описанный в Примере 10, с 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)этанолом. ЭР/МС (m/z): 352 (M+H).

### Пример 12

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



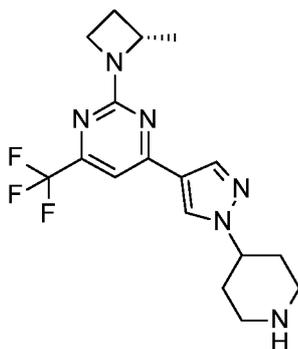
15 *Трет*-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (1,99 г, 4,06 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) и медленно добавляли ТФК (10 мл, 132,3 ммоль). Перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем реакционную смесь загружали в четыре 10 г картриджа для СКО. Картриджи промывали MeOH, а затем 7 Н аммиаком в MeOH. Основные промывные воды концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на C18, связанной с диоксидом кремния (растворитель А: 10 мМ бикарбонат аммония с 5 % MeOH; растворитель В: АЦН; градиент: 10-71 % растворителя В) для получения указанного в

20

заголовке соединения (709 мг, 45 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z): 391 (M+H).

### Пример 13

5 2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин

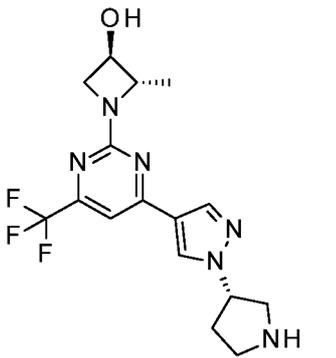
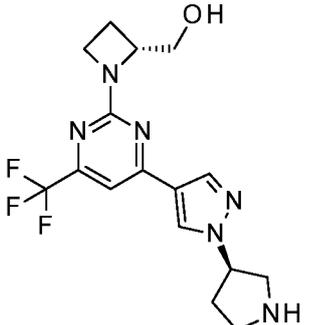


Трет-бутил-4-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (0,213 г, 0,457 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и добавляли ТФК (1 мл). Смесь перемешивали в течение 25 мин, затем реакционную смесь  
10 загружали непосредственно в 10 г картридж для СКО. Картридж промывали MeOH, а затем элюировали 7 Н аммиаком в MeOH. Основные промывные воды концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (129 мг, 77 %). ЭР/МС (m/z): 367 (M+H).

Примеры в Таблице 3 получали, используя по существу метод, описанный в Примере  
15 13, и соответствующий защищенный амин.

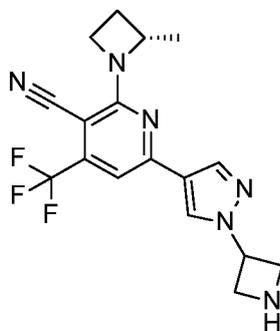
Таблица 3

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
14	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-метил-1-[4-[1-[(3 <i>R</i> )-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол		369

15	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )-2-метил-1-[4-[1-[(3 <i>S</i> )-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол		369
16	[(2 <i>R</i> )-1-[4-[1-[(3 <i>R</i> )-пирролидин-3-ил]пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол		369

### Пример 17

6-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиримидин-3-карбонитрил

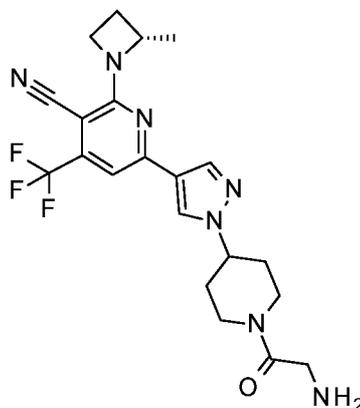


5

Указанное в заголовке соединение получали по существу, используя ту же процедуру, что и в Примере 12, начиная с *трет*-бутил-3-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилата. Очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А – 10 мМ водный бикарбонат аммония с 5 % MeOH, растворитель В – АЦН; градиент от 35 до 59 % В; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения. ЭР/МС (m/z): 363 (M+H).

### Пример 18

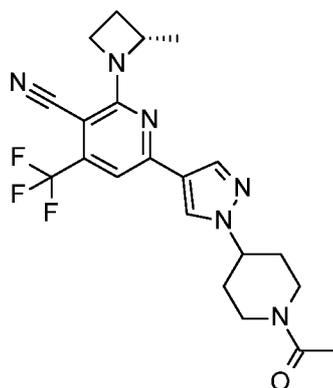
6-[1-[1-(2-аминоацетил)-4-пиперидил]пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



5            Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в Примере 12, начиная с *трет*-бутил-N-[2-[4-[4-[5-циано-6-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-1-пиперидил]-2-оксоэтил]карбамата. Очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А – 10 мМ бикарбонат аммония с 5 % MeOH; растворитель В – MeOH; градиент от 20 до 50 % В, 55 мл/мин; колонка –  
10 Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30 мм × 250 мм, 5 мкм). ЭР/МС (m/z): 448 (M+H).

### Пример 19

6-[1-(1-ацетил-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



15            2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-(4-пиперидил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (Пример 12) (0,111 г, 0,284 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли пиридин (0,026 мл, 0,32 ммоль). Смесь охлаждали до 0 °С и

добавляли ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 0 °С и добавляли пиридин (0,026 мл, 0,32 ммоль) и ацетилхлорид (0,024 мл, 0,34 ммоль). Нагревали до КТ и перемешивали еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали ДХМ. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А – 10 мМ бикарбонат аммония с 5 % MeOH; растворитель В – MeOH; градиент 25-55 %, 55 мл/мин; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30 мм × 250 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения (67 мг, 55 %). ЭР/МС (m/z): 433 (M+H).

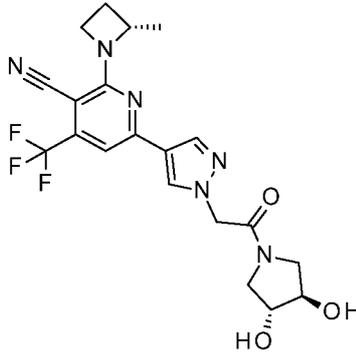
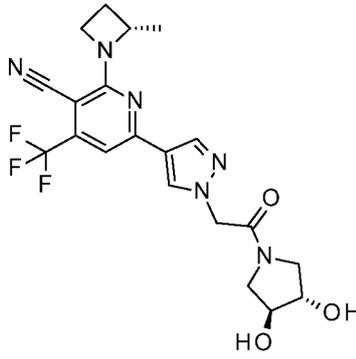
10

### Примеры 20-23

Примеры в Таблице 4 получали, используя по существу процедуру из Примера 5, подходящую карбоновую кислоту и коммерчески доступный амин.

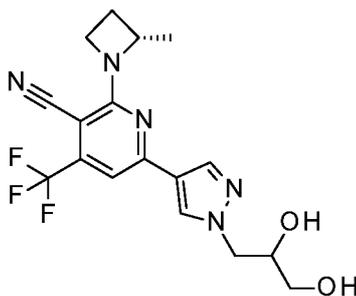
Таблица 4

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
20	2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-[1-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		448
21	2-[4-[5-циано-6-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-N,N-бис(2-гидроксиэтил)ацетамид		453

22	6-[1-[2-[(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		451
23	6-[1-[2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил]пиразол-4-ил]-2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил		451

### Пример 24

6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил



5

2-хлор-6-[1-[(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (0,204 г 0,527 ммоль) растворяли в ТГФ (6 мл). К смеси добавляли водную соляную кислоту (2 М, 3 мл, 6 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия и дважды экстрагировали ЕтОAc. Органические слои объединяли и сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и упаривали для получения неочищенного 2-хлор-6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (183 мг).

10

Неочищенный материал полностью растворяли в ДМФ (2 мл), затем добавляли соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (222 мг, 0,73 ммоль) и ДИПЭА (0,37 мл, 2,1 ммоль). Смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130 °С в течение 2,5 ч. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворитель А – 10 мМ бикарбоната аммония с 5 % MeOH; растворитель В – АЦН; градиент от 20 до 50 %, 60 мл/мин; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18 30 мм × 250 мм, 5 мкм) для получения указанного в заголовке соединения (102 мг, 51 %). ЭР/МС (m/z): 382 (M+H).

### Примеры 24а и 24б

10 Пример 24а: 6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил – Изомер 1

Пример 24б: 6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил – Изомер 2

15

Изомеры 6-[1-(2,3-дигидроксипропил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрила (86 мг) разделяли с использованием хиральной СЖХ (параметры: колонка – Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 21 × 250 мм; температура колонки – 40 °С; растворитель – 15 % EtOH/CO<sub>2</sub>, 80 мл/мин) для получения указанных в заголовке соединений (изомер 1, изомер, элюируемый первым: 35 мг, ЭР/МС (m/z): 382 (M+H); изомер 2, изомер, элюируемый вторым: 39 мг, ЭР/МС (m/z): 382 (M+H)). Аналитическая хиральная СЖХ (параметры: колонка – Phenomenex® Lux® Cellulose-2, 4,6 × 150 мм; растворитель – 15 % EtOH/CO<sub>2</sub>, 5 мл/мин): изомер 1 – время удерживания 3,10 мин, 95,6 % ee; изомер 2 – время удерживания 3,52 мин - 94,4 % ee.

25

### Пример 25

2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1*H*-пиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

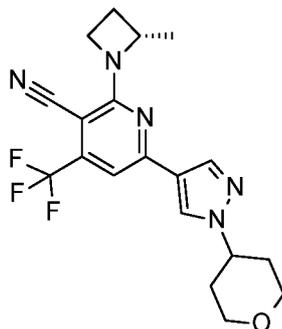


В пробирке объединяли *трет*-бутил-4-[6-хлор-5-циано-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-карбоксилат (75 мг, 0,20 ммоль), 1,4-диоксан (1,5 мл) и EtOH (1 мл). Добавляли ДИПЭА (130 мг, 1,0 ммоль) и соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (117 мг, 0,39 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 200 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией на C18, связанной с диоксидом кремния, используя градиент от 10 до 100 % АЦН/воды с 0,1 % муравьиной кислоты, для получения указанного в заголовке соединения (35 мг, 41 %) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. ЭР/МС (m/z): 308 (M+H), 306 (M-H).

10

### Пример 26

2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

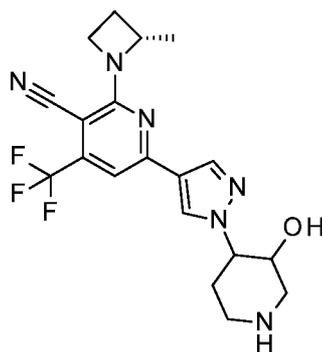


15 В пробирке объединяли 2-хлор-6-(1-тетрагидропиран-4-илпиразол-4-ил)-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил (105 мг, 0,29 ммоль), 1,4-диоксан (1 мл), EtOH (0,5 мл), ДИПЭА (0,2 мл, 1 ммоль) и соль [(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксонорборнан-1-ил]метансульфоната (2*S*)-2-метилазетидин-1-ия (100 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 150 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя градиент от 40 до 50 % EtOAc/гексанов, для получения указанного в заголовке соединения (88 мг, 76 %) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z): 392 (M+H).

20

### Пример 27

25 6-[1-(3-гидрокси-4-пиперидил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)пиридин-3-карбонитрил

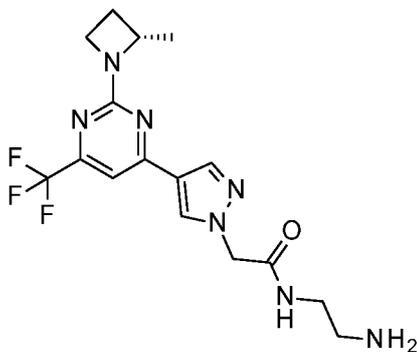


Трет-бутил-4-[4-[5-циано-6-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-(трифторметил)-2-пиридил]пиразол-1-ил]-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (85 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФК (0,5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали обращенно-фазовой хроматографией (С18, градиент от 20 до 100 % АЦН/10 мМ водного карбоната аммония + 5 % метанола) для получения указанного в заголовке соединения (27 мг, 40 %) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z): 407 (M+H).

10

### Пример 28

N-(2-аминоэтил)-2-[4-[2-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетамид



Трет-бутил-N-[2-[2-[4-[2-[2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]ацетил]амино]этил]карбамат (340 мг) растворяли в чистой ТФК (5 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды. Через 2 мин гасили водным NaOH до щелочного состояния. Экстрагировали ДХМ и EtOAc. Экстракты объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители – 10 мМ водный бикарбонат аммония, pH 10 / 5 % MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); предколонка – Waters ВЕН HILIC 100 × 30 мм

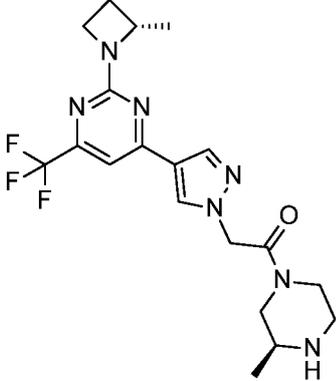
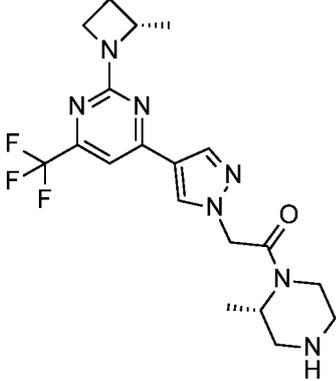
20

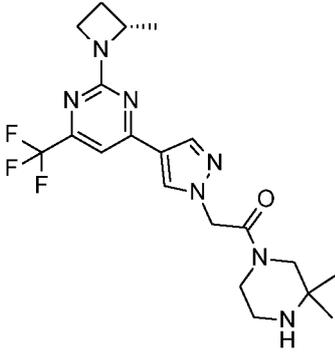
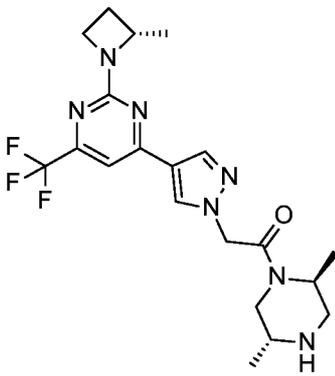
5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15 × 30 мм; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм с использованием проточного нагревателя при 50 °С; градиент от 14 до 48 % В) для получения указанного в заголовке соединения (45 мг, 17 %). ЭР/МС (m/z): 384 (M+H).

5

Соединения, приведенные в Таблице 5, получали, используя по существу ту же процедуру, что и в Примере 28, и соответствующий защищенный амин.

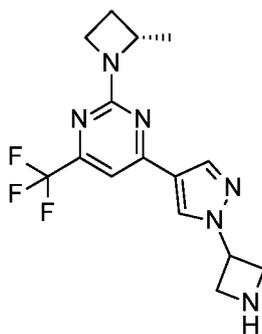
**Таблица 5**

Номер примера	Название	Структура	ЭР/МС (m/z): (M+H)
29	2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(3 <i>S</i> )-3-метилпиперазин-1-ил]этанон		424
30	2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]-1-[(2 <i>S</i> )-2-метилпиперазин-1-ил]этанон		424

31	1-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)-2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанон		438
32	1-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-2-[4-[2-[(2 <i>S</i> )-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]этанон		438

### Пример 33

4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин



5

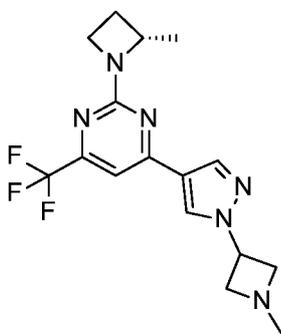
Трет-бутил-3-[4-[2-[(2*S*)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил]пиразол-1-ил]азетидин-1-карбоксилат (530 мг, 1,21 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли ТФК (6 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме для получения указанного в заголовке неочищенного соединения. Половину этого материала очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители – 10 мМ водный бикарбонат аммония, рН 10 / 5 % MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В);

10

предколонка – Waters ВЕН HILIC 100 × 30 мм 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15 × 30 мм; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм с использованием проточного нагревателя при 50 °С; градиент от 23 до 58 % В) для получения указанного в заголовке соединения (162 мг, выход 80 % от 5 половины исходного материала) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z): 339 (M+H).

### Пример 34

2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-  
10 (трифторметил)пиримидин

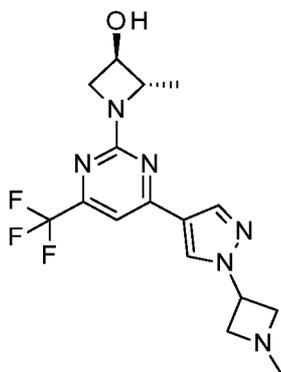


Половину неочищенного 4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-2-[(2S)-2-метилазетидин-1-ил]-6-(трифторметил)пиримидина (0,6 ммоль), полученного в Примере 33, растворяли в MeOH (6 мл). Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и 3,45 М водный формальдегид (1 мл), и смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (300 мг, 1,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (параметры: растворители – 10 мМ водный бикарбонат аммония рН 10 / 5 % MeOH (растворитель А) и АЦН (растворитель В); 15 предколонка – Waters ВЕН HILIC 100 × 30 мм 5 мкм, 110 Å с защитной колонкой ВЕН HILIC 15 × 30 мм; колонка – Phenomenex® Kinetex® EVO C18, 100 × 30 мм, 5 мкм, 100 Å с защитной колонкой EVO 15 × 30 мм с использованием встроенного нагревателя при 50 °С; градиент 33-20 67 % В) для получения указанного в заголовке соединения (128 мг, выход 61 % от половины исходного материала в Примере 33) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z): 353 (M+H).

25

### Пример 35

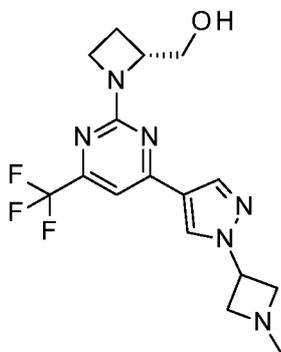
(2*S*,3*R*)-2-метил-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в Примере 34, начиная с (2*S*,3*R*)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-2-метилазетидин-3-ола (Пример 4). ЭР/МС (*m/z*): 369 (М+Н), 367 (М-Н).

### Пример 36

10 [(2*R*)-1-[4-[1-(1-метилазетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанол



Указанное в заголовке соединение получали, используя по существу ту же процедуру, что и в Примере 34, начиная с [(2*R*)-1-[4-[1-(азетидин-3-ил)пиразол-4-ил]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]азетидин-2-ил]метанола (Пример 3). ЭР/МС (*m/z*): 369 (М+Н), 367 (М-Н).

### Методы анализа

Анализ активности фермента КГК для КГК-С человека и КГК-А человека

Истинная эффективность ингибирования активности КГК С или А может быть измерена с использованием ферментативного анализа, который измеряет продукцию F1P. Соединения готовили в ДМСО и испытывали с применением 10-точечной кривой концентрации, с получением 3-кратных серийных разведений соединений в 96-луночном планшете в диапазоне от 20 мкМ до 1,02 нМ. Фермент готовили в буфере для анализа (50 мМ 4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоная кислота (ГЭПЭС), 10 мМ хлорид калия, 100 мМ хлорид магния, 2 мМ трис(2-карбоксиэтил)фосфин (ТКЭФ), 0,01 % н-октилглюкозида) и инкубировали с соединениями при КТ в течение 15 мин. Реакцию проводили в объемах 100 мкл, содержащих концентрации в субстрате фруктозы (250 мкМ для анализа КГК-С и 1,25 мМ для анализа КГК-А) и АТФ (150 мкМ для обеих изоформ), которые дополнительно инкубировали при КТ в течение 20 мин. Затем реакцию останавливали добавлением останавливающего буфера, состоящего из 0,2 % муравьиной кислоты и 1 мкг/мл внутреннего стандарта <sup>13</sup>C<sub>6</sub>-фруктозо-6-фосфата (<sup>13</sup>C<sub>6</sub>-F6P). Планшеты хранили при -20 °С до анализа RapidFire MS.

15

Анализ RapidFire MS для количественного определения F1P:

Автоматическая экстракционная система Agilent 300 RapidFire (Agilent, Санта-Клара, Калифорния) с тремя четвертичными насосами для ВЭЖХ соединена с трехквадрупольным масс-спектрометром Agilent 6495 (Agilent Technologies, Санта-Клара, Калифорния), оборудованным источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Система RapidFire Mass Spec оснащена многоразовым картриджем (G9205A) RapidFire C18 (тип С) для твердофазной экстракции (ТФЭ).

Растворитель А, применяемый для загрузки и промывки образца, представляет собой 6 мМ октиламин (Acros Organics 129495000), доведенный до рН 5,0 с помощью уксусной кислоты. Растворитель В, применяемый для элюирования образца, представляет собой 20 % воды в АЦН, содержащем 0,1 % муравьиной кислоты. Образцы последовательно анализировали посредством отбора 10 мкл непосредственно из многолуночных планшетов на заборную петлю под вакуумом. 10 мкл образца загружали в картридж C18 и промывали с применением растворителя А при скорости потока 1,25 мл/мин в течение 5000 мс. Удерживаемый аналит элюировали в масс-спектрометр с применением растворителя В при скорости потока 1,25 мл/мин в течение 5000 мс. Систему повторно уравнивали с применением растворителя А при скорости потока 1,25 мл/мин. в течение 2000 мс.

30

Трехкврупольный масс-спектрометр был оснащен источником ИЭР, и аналиты контролировали с помощью мониторинга выбранной реакции (МВР) в отрицательном режиме [М-Н]-. F1P контролировали при  $m/z$  259,02/96,9, и  $^{13}\text{C}_6$ -фруктозо-6-фосфат контролировали при  $m/z$  264,99/97. Значения отношения площадей для F1P рассчитывали с применением  $^{13}\text{C}_6$ -фруктозо-6-фосфата в качестве внутреннего стандарта.

Соединения Примеров от 1 до 36 испытывали по существу, как описано выше:

**Таблица 6**

Номер примера	чКГК-С IC <sub>50</sub> (нМ)	чКГК-А IC <sub>50</sub> (нМ)
1	20,7 ± 3,88 (n=4)	24,2 ± 2,9 (n=4)
2	134 ± 43,1 (n=7)	98,2 ± 25,0 (n=7)
3	41,9 ± 6,77 (n=3)	45,4 ± 29,5 (n=4)
4	14,4 ± 1,12 (n=3)	11,4 ± 4,34 (n=4)
5	57,0 ± 32,6 (n=5)	37,7 ± 19,9 (n=5)
6	25,7 ± 5,14 (n=2)	15,4 ± 5,05 (n=3)
7	18,1 ± 4,85 (n=2)	6,02 ± 2,27 (n=3)
8	56,1 ± 62,5 (n=3)	25,2 ± 15,7 (n=3)
9	6,26 (n=1)	3,58 (n=1)
10	418 ± 503 (n=3)	246 ± 248 (n=3)
11	8,03 (n=1)	5,23 (n=1)
12	3,87 ± 0,391 (n=4)	3,65 ± 0,817 (n=4)
13	15,5 ± 20,4 (n=3)	7,69 ± 7,97 (n=3)
14	15,9 ± 4,37 (n=2)	19,1 ± 2,98 (n=3)
15	27,2 ± 8,60 (n=2)	26,7 ± 3,66 (n=3)
16	28,0 ± 17,3 (n=2)	30,0 ± 5,09 (n=3)
17	16,1 ± 7,96 (n=4)	13,2 ± 12,7 (n=4)
18	59,2 ± 67,8 (n=3)	35,6 ± 32,4 (n=3)
19	54,3 (n=1)	29,2 (n=1)
20	150 ± 243 (n=3)	81,8 ± 92,6 (n=3)
21	55,2 ± 28,1 (n=3)	39,2 ± 13,6 (n=3)
22	61,3 ± 57,5 (n=3)	33,7 ± 17,8 (n=3)
23	41,6 ± 47,1 (n=3)	24,9 ± 15,3 (n=3)

24	7,91 (n=1)	7,29 (n=1)
24a	6,06 (n=1)	9,99 (n=1)
24б	4,89 (n=1)	6,75 (n=1)
25	13,6 ± 7,2 (n=4)	16,9 ± 9,7 (n=4)
26	28,4 (n=1)	22,2 (n=1)
27	9,21 (n=1)	4,63 (n = 1)
28	68,0 (n=1)	51,0 (n=1)
29	38,6 (n=1)	103 (n=1)
30	46,3 (n=1)	57,8 (n=1)
31	34,7 (n=1)	70,5 (n=1)
32	13,3 (n=1)	41,5 (n=1)
33	4,90 ± 1,31 (n=2)	3,63 ± 1,13 (n=3)
34	3,71 ± 0,178 (n=2)	5,41 ± 6,13 (n=3)
35	2,63 (n=1)	1,59 (n=1)
36	10,0 (n=1)	3,98 (n=1)

Данные выражены как среднее значение ± SEM (n)

Результаты, представленные в Таблице 6 выше, демонстрируют, что соединения Примеров от 1 до 36 ингибируют ферментативную активность как КГК-С, так и КГК-А.

5

#### Анализ клеточной активности КГК

Эффективность может быть измерена с помощью клеточного анализа ингибирования превращения фруктозы в F1P клеточной КГК. Клетки HepG2 высевали на 96-луночные планшеты для культивирования клеток в среде для выращивания (среда Игла, модифицированная Дульбекко (СИМД) с высоким содержанием глюкозы, 10 % инактивированная нагреванием фетальная бычья сыворотка (НФБС), 1 × пенициллин/стрептомицин) и оставляли для прикрепления в течение ночи в инкубаторе при 37 °С. Среду для выращивания промывали и заменяли аналитической средой, состоящей из среды Gibco OptiMEM 1 с пониженным содержанием сыворотки, 0,1 % казеина, 8,33 мМ D-фруктозо-<sup>13</sup>C<sub>6</sub> и соединения в концентрациях от 100 мкМ до 0,0051 мкМ (10-точечная кривая концентрации). Планшеты инкубировали при 37 °С в течение 3 ч, после чего среду для

15

анализа откачивали из лунок для клеток. Затем к клеткам добавляли останавливающий раствор, состоящий из 80 % MeOH, 2 mM ацетата аммония и 50 нг/мл фруктозо-6-фосфата-<sup>13</sup>C<sub>6</sub>. Планшеты хранили при -20°C до анализа RapidFire MS (описанного выше).

Соединения Примеров от 1 до 36 испытывали по существу, как описано выше:

5

**Таблица 7**

<b>Номер примера</b>	<b>HepG2 IC<sub>50</sub></b>
1	41,1 ± 8,13 (n=3)
2	98,4 ± 8,69 (n=3)
3	40,2 ± 10,9 (n=4)
4	16,8 ± 4,97 (n=4)
5	83,6 ± 8,16 (n=3)
6	22,9 ± 5,15 (n=3)
7	8,06 ± 1,41 (n=3)
8	20,4 ± 8,09 (n=3)
9	15,0 (n=1)
10	118 ± 24,2 (n=3)
11	48,4 (n=1)
12	5,36 ± 0,0912 (n=3)
13	26,2 ± 4,30 (n=3)
14	34,9 ± 8,26 (n=3)
15	52,7 ± 3,08 (n=3)
16	73,2 ± 14,9 (n=3)
17	1,66 ± 0,435 (n=3)
18	16,3 ± 1,84 (n=3)
19	95,9 (n=1)
20	35,7 ± 3,47 (n=3)
21	102 ± 5,47 (n=3)
22	109 ± 9,69 (n=3)
23	76,2 ± 7,07 (n=3)
24	27,0 (n=1)
24a	18,2 (n=1)

246	27,2 (n=1)
25	33,5 ± 9,07 (n=3)
26	81,6 (n=1)
27	6,93 (n=1)
28	144 (n=1)
29	145 (n=1)
30	143 (n=1)
31	119 (n=1)
32	62,9 (n=1)
33	6,13 ± 0,528 (n=3)
34	2,93 ± 0,156 (n=3)
35	6,41 (n=1)
36	13,4 (n=1)

Данные выражены как среднее значение ± SEM (n).

Результаты, представленные в Таблице 7 выше, демонстрируют, что соединения Примеров от 1 до 36 ингибируют метаболизм фруктозы до F1P в клетках HepG2.

5

Жидкостный хроматографический метод с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) для проведения фармакокинетических анализов: Образцы экстрагировали с помощью осаждения белка путем добавления 180 мкл MeOH:АЦН (1:1, об./об.), содержащего внутренний стандарт, к 50 мкл плазмы. Затем образцы разбавляли смесью MeOH:воды (1:1, об./об.) для получения концентраций в пределах диапазона стандартной кривой. Разбавленные образцы анализировали с помощью ЖХ-МС/МС с применением тройного квадрупольного масс-спектрометра Sciex API 4000 (Applied Biosystems/MDS; Фостер Сити, Калифорния), оборудованного интерфейсом TurboIonSpray, и работающего в режиме регистрации положительных ионов. Анализируемые вещества разделяли хроматографически с использованием колонки ECHELON C18 4 мкм 20X2,1 мм. Условия ЖХ представляли собой следующие: вода/1 М бикарбонат аммония (2000:10, об./об.) (подвижная фаза А) и MeOH/1 М бикарбонат аммония, (2000:10, об./об.) (подвижная фаза В).

10

15

### Фармакокинетика у крыс Sprague Dawley

Фармакокинетические свойства *in vivo* Примера 1 и Примера 2 продемонстрированы с использованием крыс Sprague Dawley (натошак; n = 3 / путь введения). Соединение вводили однократной пероральной (ПО; 2 или 3 мг/кг; объем 10 мл/кг) или внутривенной (ВВ; 1 мг/кг; 5 объем 1 мл/кг) дозой в носителе. Кровь собирали у каждого животного в нескольких временных точках от 0 до 48 часов после введения дозы. Концентрации в плазме для Примера 1 и Примера 2 определяли методом ЖХ-МС/МС, как описано выше.

Для Примера 1 средний период полувыведения составлял 12,9 часа, а биодоступность составляла 83 %, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний 10 период полувыведения составлял 12,8 часа, а средний клиренс составлял 5,86 мл/мин/кг. Для Примера 2 средний период полувыведения составлял 5,12 часа, а биодоступность составляла 95 %, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период полувыведения составлял 4,29 часа, а средний клиренс составлял 56,4 мл/мин/кг. Эти данные показывают, что Примеры 1 и 2 имеют разные уровни клиренса, но оба имеют высокую 15 пероральную биодоступность и длительное выведение, о чем свидетельствует адекватный средний период полувыведения.

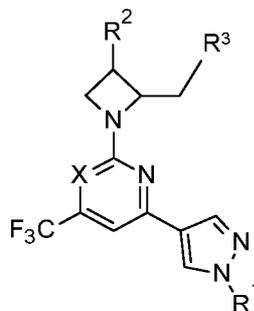
### Фармакокинетика у собак

Фармакокинетические свойства Примера 1 *in vivo* продемонстрированы на собаках 20 породы бигль (после кормления, n=3). Соединение вводили однократной пероральной (ПО; 2 или 3 мг/кг; объем 2 мл/кг) или внутривенной (ВВ; 1 мг/кг; объем 1 мл/кг) дозой в носителе. Кровь отбирали у каждого животного в нескольких временных точках от 0 до 72 часов после введения дозы. Концентрации в плазме для Примера 1 и Примера 2 определяли методом ЖХ-МС/МС, как описано выше.

Для Примера 1 средний период полувыведения составлял 36,6 часа, а биодоступность составляла 87 %, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний 25 период полувыведения составлял 28 часов, а средний клиренс составлял 3,41 мл/мин/кг. Для Примера 2 средний период полувыведения составлял 9,79 часа, а биодоступность составляла ~100 %, как определено при ПО введении, в то время как при ВВ введении средний период 30 полувыведения составлял 10,3 часа, а средний клиренс составлял 19,6 мл/мин/кг. Эти данные показывают, что Примеры 1 и 2 имеют разные уровни клиренса, но оба имеют высокую пероральную биодоступность и длительное выведение, о чем свидетельствует адекватный средний период полувыведения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы:

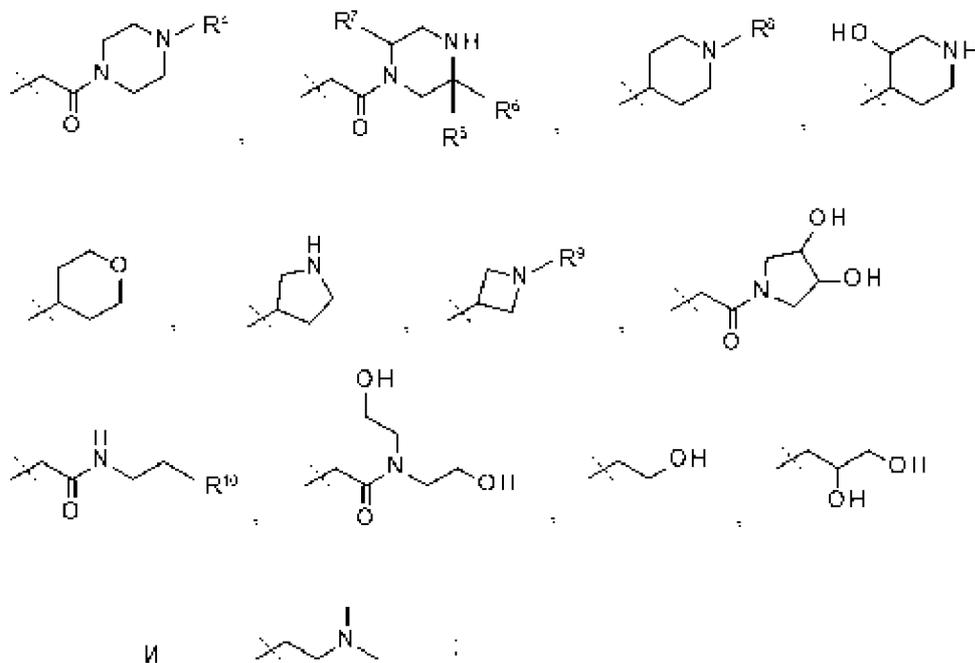


5

где

X представляет собой N или C, замещенный CN;

R<sup>1</sup> выбран из: H,



10           оба R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H, или один представляет собой H, а другой представляет собой OH;

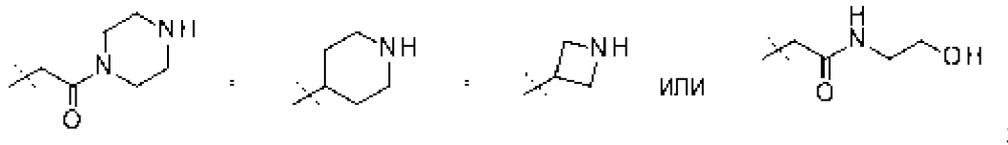
R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>9</sup> независимо представляют собой H или CH<sub>3</sub>;

R<sup>8</sup> представляет собой H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, C(=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> или C(=O)CH<sub>3</sub>; и

R<sup>10</sup> представляет собой OH или NH<sub>2</sub>;

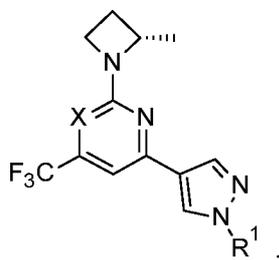
15           или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> выбран из:



5

3. Соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

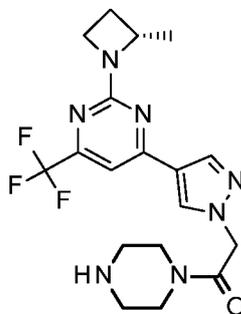
10

4. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что X представляет собой N, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что X представляет собой C, замещенный CN, или его фармацевтически приемлемая соль.

15

6. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что соединение представляет собой:



20

или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 6, отличающееся тем, что представляет собой сукцинатную соль.
- 5 8. Способ лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемой соли.
- 10 9. Способ лечения сердечной недостаточности у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 10. Способ лечения диабетической болезни почек у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемой соли.
- 20 11. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-7, или его фармацевтически приемлемой соли.
- 25 12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7 для применения в терапии.
- 30 13. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7 для применения в лечении сахарного диабета 2 типа.
14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7 для применения в лечении сердечной недостаточности.
15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7 для применения в лечении диабетической болезни почек.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7 для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита.
- 5 17. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.
- 10 18. Способ получения фармацевтической композиции, включающий смешивание соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-7 с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.