

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.23

(22) Дата подачи заявки
2021.04.23

(51) Int. Cl. *C07D 413/12* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 231/40 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ПОДХОДЯЩИЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ КИНАЗЫ RET

(31) 63/015,933

(32) 2020.04.27

(33) US

(86) PCT/US2021/028836

(87) WO 2021/222017 2021.11.04

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

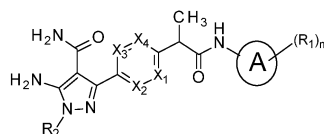
(72) Изобретатель:

**Андерсон Эрин Д., Эндрюс Стивен В.,
Кондроски Кевин Р., Ирвин Томас К.,
Колаковски Габриэль Р., Кумар
Манодж, Макфаддин Элизабет А.,
Маккинни Меган Л., Манчхоф Майкл
Дж., Уэлч Майкл Б. (US)**

(74) Представитель:

**Гизатуллина Е.М., Гизатуллин
Ш.Ф., Угрюмов В.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.,
Христофоров А.А. (RU)**

(57) В настоящем изобретении предложены ингибиторы киназы RET в соответствии с формулой



их фармацевтически приемлемые соли, их фармацевтические композиции и способы их применения для лечения заболеваний, которые можно лечить с помощью ингибитора киназы RET, включая RET-ассоциированные заболевания и расстройства. A, R₁, n, X₁, X₂, X₃, X₄ и R₂ имеют значения, указанные в описании.

СОЕДИНЕНИЯ, ПОДХОДЯЩИЕ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ КИНАЗЫ RET

Уровень техники

Киназа, перестроенная во время трансфекции (RET), представляет собой
5 однопроходный трансмембранный рецептор, принадлежащий к суперсемейству
тирозинкиназ, который необходим для нормального развития, созревания и сохранения
некоторых тканей и типов клеток. Внеклеточная часть киназы RET содержит четыре
кальций-зависимых кадгерин-подобных повтора, участвующих в связывании с лигандом,
и околочелювную область с высоким содержанием цистеина, необходимую для
10 правильной укладки внеклеточного домена RET, в то время как цитоплазматическая часть
указанного рецептора содержит два тирозинкиназных субдомена.

Передача сигналов RET опосредуется связыванием с группой из 35 растворимых
белков, относящихся к лигандам семейства нейротрофического фактора глиальной
клеточной линии (GDNF) (GFL), которое также включает нейротурин (NTRN), артемин
15 (ARTN) и персефин (PSPN). В отличие от других рецепторных тирозинкиназ, RET
напрямую не связывается с лигандами GFL и требует наличия дополнительного
коррецептора, который может представлять собой один из четырех представителей
рецепторов семейства GDNF альфа (GFR α), которые связаны с клеточной поверхностью
посредством гликозилфосфатидилинозитольной связи. Лиганды GFL и члены семейства
20 GFR α образуют бинарные комплексы, которые, в свою очередь, связываются с RET и
рекрутируют ее в мембранные субдомены с высоким содержанием холестерина, где
происходит передача сигналов RET.

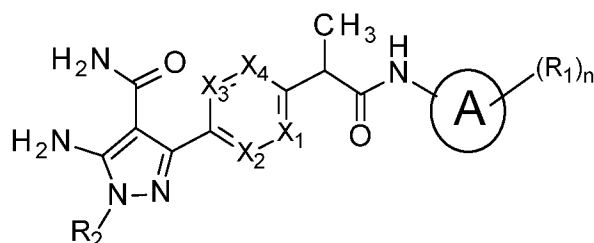
При связывании с комплексом лиганд-коррецептор димеризация RET и
аутофосфорилирование внутриклеточных тирозиновых остатков рекрутируют адаптерные
25 и сигнальные белки для стимуляции нескольких нисходящих сигнальных путей.
Связывание адаптерных белков с указанными сайтами докинга (docking) приводит к
активации сигнальных путей Ras-MAPK и PI3K-Akt/mTOR или к рекрутированию членов
CBL-семейства убиквитинлигаз, которые играют роль в понижающей регуляции RET у
RET-опосредованных функций.

Нарушения нормальной активности RET вследствие аномальной экспрессии RET,
возникающей из-за генетических изменений в киназе RET, включая белково-генные
слияния (protein-gene fusions) и активирующие точечные мутации, приводят к
сверхактивной передаче сигналов RET и неконтролируемому росту клеток, например к
различным типам рака и некоторым желудочно-кишечным расстройствам, таким как
35 синдром раздраженного кишечника (СРК). Способность ингибировать аномальную

активность RET у пациентов с раком или другими расстройствами, связанными со сверхактивной передачей сигналов RET, была бы очень полезна для таких пациентов. Кроме того, некоторые генетические изменения в киназе RET меняют конформационную структуру киназы RET до такой степени, что определенный ингибитор киназы RET может
 5 быть менее эффективным (или неэффективным). В таких случаях новые ингибиторы киназы RET, которые являются эффективными в отношении модифицированной киназы RET, принесли бы большую пользу пациентам.

Сущность изобретения

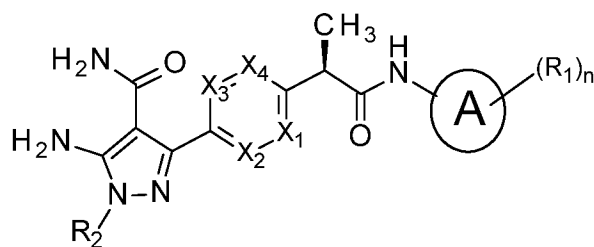
10 В настоящем изобретении предложены соединения формулы:



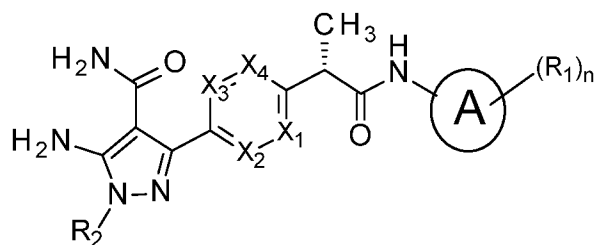
(I),

и их фармацевтически приемлемые соли и их фармацевтические композиции. В формуле
 15 (I) A может представлять собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил; R₁ может представлять собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆
 20 гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробициклил), C₅-C₁₂ спира, C₅-C₁₂ гетероспир, адамантан, диформетилсульфан или пентафторсульфан, где каждый R₁ необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, оксо, метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксиптил, метиламин, N,N-диметилметиламин или моно-, ди-, или три-галогенметил, и где две
 25 группы R₁ группы могут быть объединены с образованием кольцевой структуры, которая включает часть A и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2, 3, 4 или 5; X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый может представлять собой независимо N, CH, C-CH₃, C-CH₂-OH, C-OCH₃, C-CH₂-OCH₃ или C-галоген; и R₂ может представлять собой C₁-C₄ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀
 30 бициклил), каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой дейтерий, галоген, циано, гидроксил, оксо,

метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксипропил или моно-, ди-, или три-галогенметил. Соединения формулы (I) содержат хиральный центр с обеспечением R-энантиомерной формы и S-энантиомерной формы, как показано ниже:



5 (II)
(R-энантиомер)



10 (III)
(S-энантиомер)

Также предложены указанный R-энантиомер и S-энантиомер, его фармацевтически приемлемые соли и их фармацевтические композиции, в которых A, R₁, n, X₁, X₂, X₃, X₄ и R₂ определены в настоящем описании. Понятно, что формулы II и III являются подвидами формулы I, и таким образом, ссылки на формулу I во всей настоящей заявке также относятся к формулам II и III.

Также предложены способы применения соединений формул I, II или III, их фармацевтически приемлемых солей и их фармацевтических композиций для лечения рака, в частности, для лечения рака аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медулярный рак щитовидной железы или рак легкого со слиянием RET). Указанные способы включают введение терапевтически эффективного количества соединений формул I, II или III или их фармацевтически приемлемых солей нуждающемуся в этом пациенту.

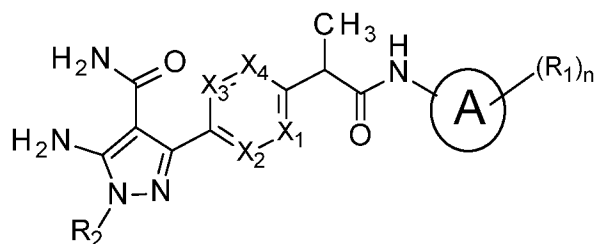
Также в настоящем изобретении предложены соединения формул I, II и III и их фармацевтически приемлемые соли для применения для терапии. Кроме того, в настоящем изобретении предложены соединения формул I, II и III и их фармацевтически приемлемые соли для применения для лечения рака, в частности для применения для

лечения рака с аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медуллярный рак щитовидной железы или рак легкого со слиянием RET). Такое предложено применение соединений формул I, II и III или их фармацевтически приемлемых солей при получении лекарственного средства для лечения рака, в частности для применения для лечения рака с аномальной экспрессией RET (например, RET-ассоциированного рака, такого как медуллярный рак щитовидной железы или рак легкого со слиянием RET).

Описание

В настоящем документе описаны новые соединения, представляющие собой ингибиторы киназы RET. Указанные новые соединения могли бы удовлетворить потребность в мощном, эффективном лечении расстройств, связанных с аномальной активностью RET, например синдрома раздраженного кишечника (СРК) или рака, в частности рака, возникающего из-за сверхактивной передачи сигналов RET (то есть, связанных с RET раковых заболеваний). В частности, указанные новые соединения могли бы удовлетворить потребность в мощном, эффективном лечении связанных с RET раковых заболеваний, таких как рак легкого (например, мелкоклеточная карцинома легкого или немелкоклеточная карцинома легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденома щитовидной железы, новообразования желез внутренней секреции, аденокарцинома легкого, карцинома клеток бронхиол легкого (bronchioles lung cell carcinoma), множественная эндокринная неоплазия типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитома, гиперплазия паращитовидных желез, рак груди, рак молочной железы, карцинома молочной железы, новообразование молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярная почечно-клеточная карцинома, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительная миофибробластическая опухоль или рак шейки матки.

Соединения, описанные в настоящем документе, представляют собой соединения формулы (I):



(I),

или их фармацевтически приемлемые соли. В формуле (I),

А представляет собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил;

- 5 каждый R₁ может быть присоединен к А по различным подходящим с химической точки зрения положениям и независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробициклил), C₅-C₁₂ спираи, C₅-C₁₂ гетероспиран, адамантан, дифторметилсульфан или пентафторсульфан, где каждый R₁ необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, оксо, метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксиптил, метиламин, N,N-диметилметиламин или
- 15 моно-, ди- или три-галогенметил, и где две группы R₁ могут быть объединены с образованием кольцевой структуры, которая включает часть А и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2, 3, 4 или 5;

X₁, X₂, X₃ и X₄ каждый независимо представляет собой N, CH, C-CH₃, C-CH₂-OH, C-OCH₃, C-CH₂-OCH₃ или C-галоген; и

- 20 R₂ представляет собой C₁-C₄ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой дейтерий, галоген, циано, гидроксил, оксо, метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксиптил, циклопропил или моно-, ди- или тригалогенметил.

- 25 Когда n равен 1, 2, 3, 4 или 5, некоторые кольца А имеют 5 положений, в которых может находиться группа R₁, при отсутствии ее в других положениях. Например, фенил содержит 5 замещаемых положений, пиразолы содержат три замещаемых положения, а изоксазол содержит только два. Таким образом, максимальное значение переменной n может зависеть от того, что представляет собой кольцо А.

Предполагается, что конкретные химические названия в контексте настоящего описания знакомы специалисту в области химии. Для дополнительной ясности некоторые термины определены конкретно.

В контексте настоящего описания термин алкил означает насыщенные
5 моновалентные углеводородные радикалы с линейной или разветвленной цепью, содержащие от одного до четырех атомов углерода, например "C₁-C₄ алкил". В случаях, когда указан ноль, например, в случае C₀-C₄ алкила, это означает, что замещающая группа может отсутствовать, таким образом, если C₅ гетероциклоалкильный заместитель находится в положении R₂ в формуле (I), the C₅ гетероциклоалкильный заместитель будет
10 описан как -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкильный) заместитель, как описано для R₂ (т.е. замещающая группа будет представлять собой -(C₀)(C₅ гетероциклоалкил). Примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил, 1-пропил, изопропил и бутил. Аналогичным образом, в контексте настоящего описания термин гетероалкил означает моновалентные алкильные молекулы с насыщенной линейной или разветвленной цепью,
15 как определено в настоящем описании, содержащие один или более гетероатомов, которые замещают атом(ы) углерода в алкильной цепи.

В контексте настоящего описания термин C₅-C₆ арил относится к функциональной группе или заместителю, полученным из ароматического кольца, содержащего от пяти до семи атомов углерода и не содержащего гетероатомов. В контексте настоящего описания
20 термин C₅-C₆ гетероарил относится к функциональной группе или заместителю, полученным из ароматического кольца, содержащего атомы углерода и один или более гетероатомов (например, азот, кислород, или сера) в качестве части ароматического кольца таким образом, что указанное кольцо содержит от пяти до семи атомов. Примеры арильных и гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензол,
25 пиридин, пирозин, пиримидин, пиридазин, фуран, пиррол, тиофен, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, и тиазол.

В контексте настоящего описания термин C₃-C₇ циклоалкил означает циклическую алкильную молекулу, содержащую от трех до семи атомов углерода. Примеры C₃-C₇ циклоалкилов включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил и
30 цикlopентил. Аналогичным образом, в контексте настоящего описания термин C₄-C₇ циклогетероалкил означает циклоалкильную молекулу, как определено в настоящем описании, содержащую в целом от четырех до семи атомов и включающую один или более гетероатомов, которые замещают углерод(ы) в циклоалкильной цепи.

В контексте настоящего описания термин C_4 - C_{10} бициклит относится к группе, содержащей два или более конденсированных или мостиковых колец, содержащих от четырех до десяти атомов углерода. Когда C_4 - C_{10} бициклическая группа является конденсированной, указанные два кольца содержат два общих соседних атома. Когда C_4 - C_{10} бициклическая группа является мостиковой, указанные два конца имеют три или более общих атома. Бициклические молекулы могут быть полностью алифатическими, полностью ароматическими или представлять собой смесь ароматических и алифатических молекул. Термин C_4 - C_{10} гетеробициклический относится к C_4 - C_{10} бициклическим группам, как описано, которые также включают один или более гетероатомов. Примеры мостиковых C_4 - C_8 бициклоалкильных молекул, подходящих для включения в соединения формулы (I) включают, но не ограничиваются ими:



3-метил-бицикло[1.1.1]пентил и

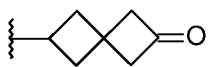


3-(трифторметил)-бицикло[1.1.1]пентил.

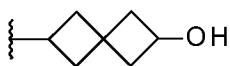
В контексте настоящего описания термин C_5 - C_{12} спира́н относится к группе, содержащей два или более колец, содержащих от семи до двенадцати атомов углерода, соединенных через один общий атом углерода. Аналогичным образом, термин C_5 - C_{12} гетероспи́ран относится к группе, содержащей два или более колец, содержащих от семи до двенадцати атомов, включая атом углерода и по меньшей мере один гетероатом, присоединенный с помощью спироциклического соединения через атом углерода, где каждое кольцо содержит от трех до шести кольцевых атомов (при этом один атом углерода является общим для обоих колец), и при этом два из кольцевых атомов представляют собой атомы азота. Примеры C_5 - C_{12} спиранов и гетероспиранов, подходящих для включения в соединения формулы (I), включают, но не ограничиваются ими:



спиро[3.3]гептанил,



спиро[3.3]гептан-2-онил,



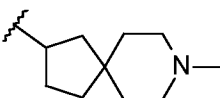
спиро[3.3]гептан-2-олил,



2-метилспиро[3.3]гептан-2-ол, и



7-метил-7-азаспиро[3.5]нонанил и



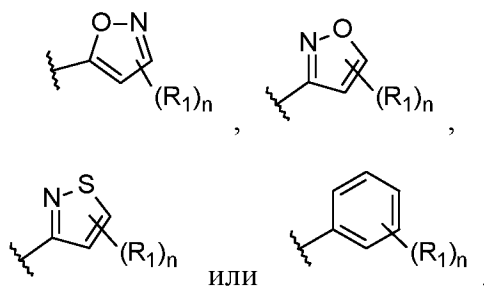
8-метил-8-азаспиро[4.5]деканил.

5 В контексте настоящего описания термин «галоген» означает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или иод (I).

В контексте настоящего описания термин «оксо» означает кислород, который двойной связью соединен с атомом углерода.

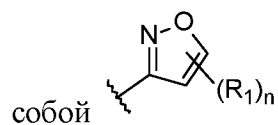
В соединениях формулы (I) A-(R₁)_n может представлять собой

10

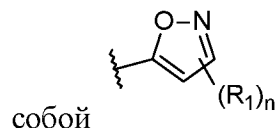


где волнистая линия показывает место соединения A с остовом, как показано в формуле (I).

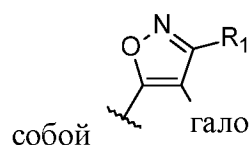
15 В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) A-(R₁)_n представляет



В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) A-(R₁)_n представляет

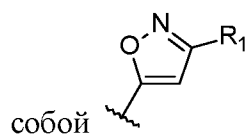


В другом варианте реализации в соединениях формулы (I) A-(R₁)_n представляет

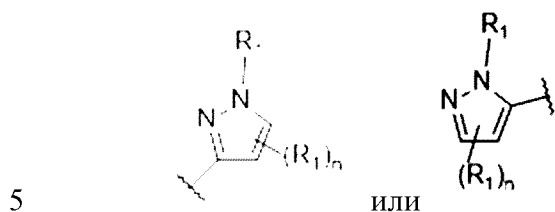


20 В предпочтительном варианте реализации галоген представляет собой F или Cl.

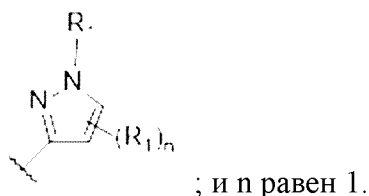
В еще одном варианте реализации в соединениях формулы (I) $A-(R_1)_n$ представляет



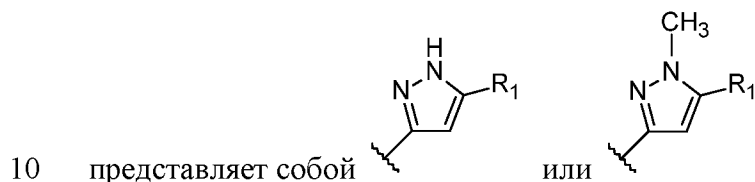
В другом варианте реализации в соединениях формулы (I) $A-(R_1)_n$ может представлять собой



В одном из вариантов реализации в соединениях формулы (I) $A-(R_1)_n$ представляет собой

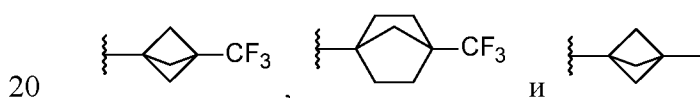


В дополнительном варианте реализации в соединениях формулы (I) $A-(R_1)_n$



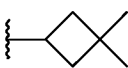
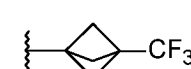
В одном из вариантов реализации $A-(R_1)_n$ представляет собой фенил, замещенный $(R_1)_n$. В дополнительном варианте реализации n принимает значение 1-4, или 1-3, или 1-2, или 1 или 2, или 2-4, или 2-5. В некоторых вариантах реализации когда $A-(R_1)_n$ представляет собой фенил, замещенный $(R_1)_n$, две группы R_1 объединены с образованием кольцевой структуры, которая включает часть A и необязательно является ароматической, при этом полученное кольцо A необязательно является замещенным, как описано в настоящем описании.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I) каждый R_1 независимо выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$,

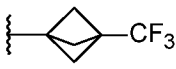


В дополнительных вариантах реализации in соединения формулы (I), по меньшей мере одна группа R_1 представляет собой H или CH_3 .

В другом варианте реализации в соединениях формулы (I) по меньшей мере один

R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,  или CF_3 .

5 В еще одном варианте реализации по меньшей мере один R_1 представляет собой

галоген, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,  или .

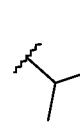
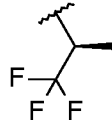
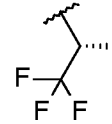
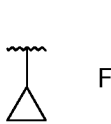
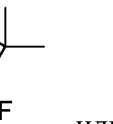
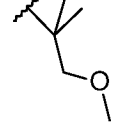
В еще одном варианте реализации по меньшей мере один R_1 представляет собой CH_3 , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ или CF_3 .

10 В другом варианте реализации по меньшей мере один R_1 представляет собой необязательно замещенный $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ спиран.

В еще одном варианте реализации по меньшей мере один R_1 представляет собой диформетилсульфан или пентафторсульфан.

15 В еще одном варианте реализации по меньшей мере один R_1 представляет собой 2-фтор-4-хлорфенил; 2-хлор-4-фторфенил; 2,4-дихлорфенил или 2,4-дифторфенил.

В соединениях формулы (I) R_2 может представлять собой

, , , , ,  или , где волнистая линия обозначает место присоединения к остову.

В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I) R_2 представляет

20 собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ или .

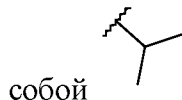
В других вариантах реализации в соединениях формулы (I) R_2 представляет собой

 или .

В другом варианте реализации в соединениях формулы (I) R_2 представляет собой



В еще одном варианте реализации в соединениях формулы (I) R_2 представляет



5 В некоторых вариантах реализации в соединениях формулы (I) R_2 является дейтерированным, то есть содержит по меньшей мере один дейтерий. В некоторых других вариантах реализации дейтерированный R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$.

В некоторых вариантах реализации R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$.

10 В различных вариантах реализации X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH .

В других вариантах реализации X_1 , X_2 , X_3 и X_4 каждый независимо представляет собой CH , $\text{C}-\text{CH}_3$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$, $\text{C}-\text{OCH}_3$, $\text{C}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ или C -галоген, где по меньшей мере один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 не представляет собой CH .

15 В некоторых вариантах реализации два из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом остальные два представляют собой C -галоген. В дополнительном варианте реализации, X_1 и X_2 представляют собой CF , и X_3 и X_4 представляют собой CH .

В различных вариантах реализации три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из них представляет собой C -галоген. В дополнительном варианте реализации X_2 представляет собой CF , при этом X_1 , X_3 и X_4 представляют собой CH .

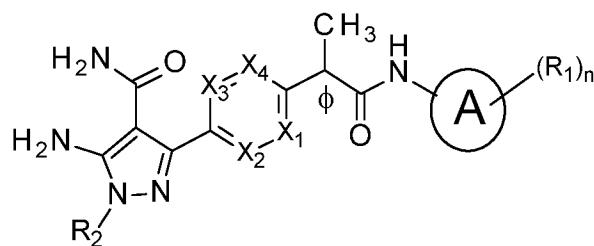
20 В других вариантах реализации один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N .

В дополнительном варианте реализации X_2 представляет собой N , и по меньшей мере два из X_1 , X_3 и X_4 представляет собой CH .

В еще одном варианте реализации X_1 представляет собой N и по меньшей мере два из X_2 , X_3 и X_4 представляет собой CH .

25 Понятно, что во всех вышеуказанных вариантах реализации определения переменных соответствуют несолевым формам или формам «их фармацевтически приемлемых солей».

30 Специалисту в данной области техники будет очевидно, что соединения, описанные формулой (I), или их фармацевтически приемлемые соли, содержат по меньшей мере один хиральный центр, положение которого обозначено как ϕ в формуле (I) ϕ :

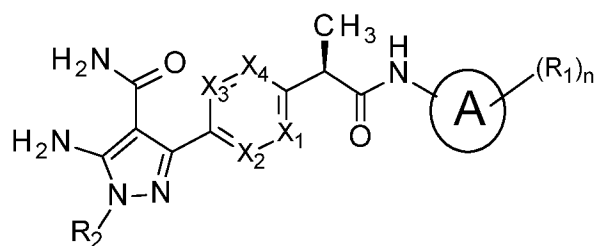


(I)φ

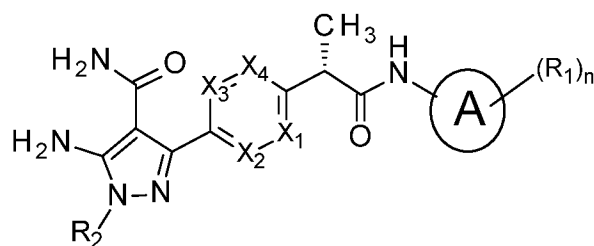
(другие хиральные центры также могут быть созданы при различных необязательных профилях замещения R_1 и R_2 и могут создавать дополнительные наборы диастереомеров).

- 5 Специалисту в данной области техники также будет очевидно, что расположения согласно правилам Кана-Ингольда-Прелога (R) или (S) для хиральных центров будут отличаться в зависимости от паттернов замещения вокруг хирального центра. Хиральный центр, указанный для соединения формулы (I), обеспечивает R-энантиомерную форму, представленную формулой (II), и S-энантиомерную форму, представленную формулой

10 (III):



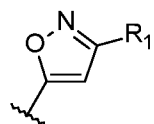
(II)



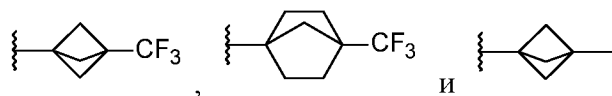
(III)

Также в настоящем изобретении предложены соединения формулы (II) и формулы (III) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых A, R_1 , n, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 и R_2 являются такими, как определено для формулы (I). Если присутствуют несколько хиральных центров, то также могут присутствовать и диастереомеры.

В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; A-(R_1)_n представляет собой



, где R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,



В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

- 5 X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , и .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет

с собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

- 10 , где R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , и .

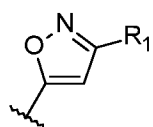
В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой

; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4

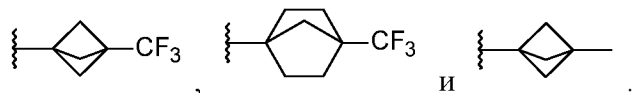
- представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , и .
- 15

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$

или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой



, где R_1 выбран из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,



,

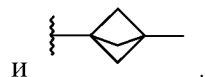
и

.

- 5 В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 ,

и X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой , где R_1 выбран из

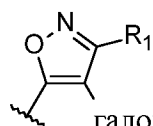
группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,



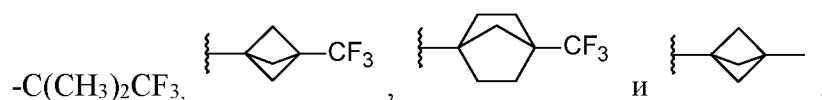
и

.

- 10 В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой



галоген , где R_1 выбран из группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,



$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,

,

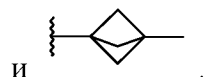
и

.

- 15 В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой галоген , где R_1 выбран из

группы, состоящей из H , $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,

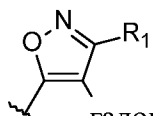


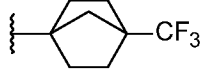
и

.

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

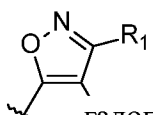
собой ; X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

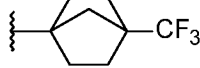
 галоген, где R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$,

$-C(CH_3)_2CF_3$, ,  и .

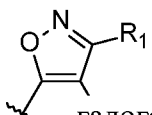
5 В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой

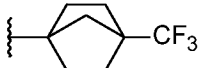
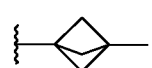
; три из X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4

представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  галоген, где R_1 выбран из

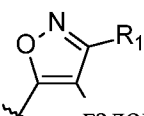
группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, , ,
и .

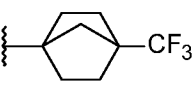
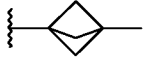
10 В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$ или $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 ,

X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой  галоген, где R_1

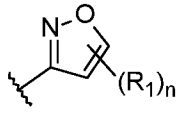
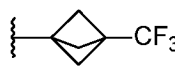
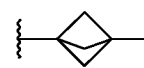
выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, ,
 и .

15 В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$ или $-CD(CH_3)CD_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3

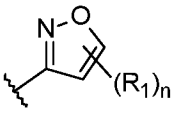
и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  галоген, где R_1 выбран из

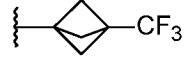
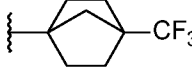
группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,
и .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой
5 изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

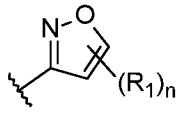
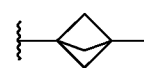
, где каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, ,  и .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 ,

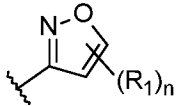
10 X_3 и X_4 представляет собой N; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой , где каждый R_1

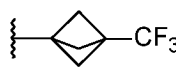
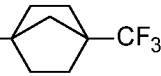
выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, ,
 и .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

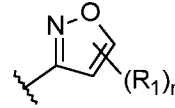
15 , где каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, ,  и .

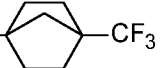
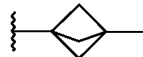
В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4

представляет собой N; A-(R₁)_n представляет собой , где каждый R₁ выбран из

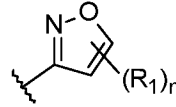
группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, , ,
и .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R₂ представляет собой -
5 CH(CH₃)CF₂D, -CH(CD₃)₂, -CH(CF₃)CD₃, -CH(CH₃)CDF₂, -CD(CD₃)₂ или -CD(CH₃)CD₃; X₁,

X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH; A-(R₁)_n представляет собой , где
каждый R₁ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃,

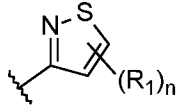
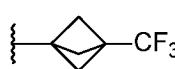
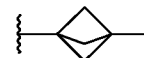
,  и .

В еще одном дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂
10 представляет собой -CH(CH₃)CF₂D, -CH(CD₃)₂, -CH(CF₃)CD₃, -CH(CH₃)CDF₂, -CD(CD₃)₂
или -CD(CH₃)CD₃; три из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH, при этом один из X₁, X₂,

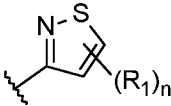
X₃ и X₄ представляет собой N; A-(R₁)_n представляет собой , где каждый R₁

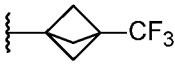
выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, ,
 и .

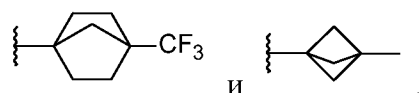
В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой
15 изопропил; X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH; A-(R₁)_n представляет собой

, где каждый R₁ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃,
-C(CH₃)₂CF₃, ,  и .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой
20 изопропил; три из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH, при этом один из X₁, X₂, X₃ и

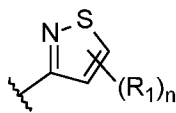
X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где каждый R_1

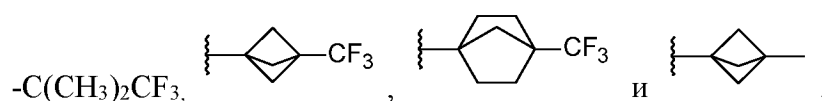
выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, ,



В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

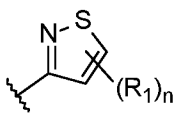
5 собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

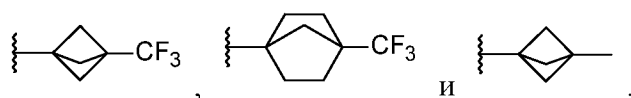
, где каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$,



В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой CH, при этом один

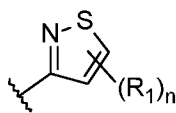
10 из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$,

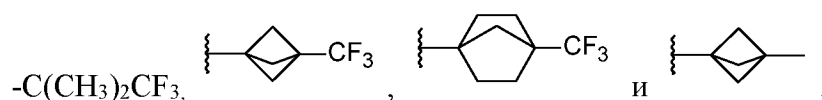


В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

представляет собой $-CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$

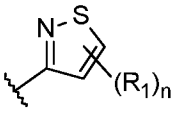
15 или $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 , X_2 , X_3 , и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

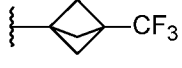
, где каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-CH_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$,

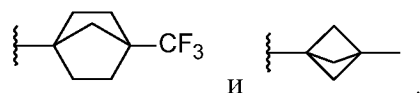


В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$ или -

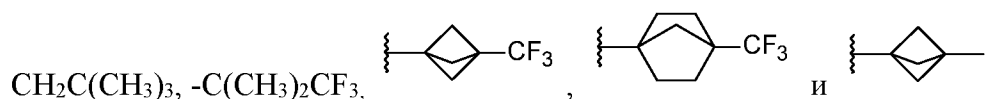
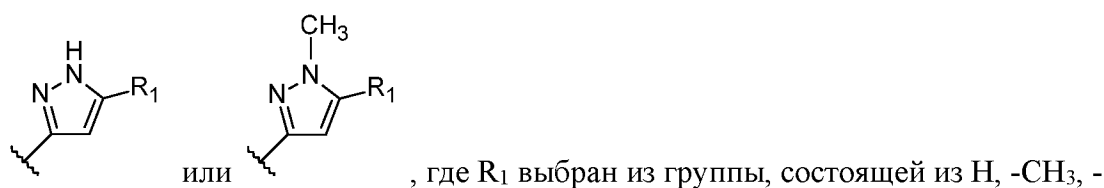
$CD(CH_3)CD_3$; три из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1, X_2, X_3 и

X_4 представляет собой N ; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где каждый R_1

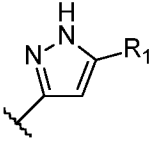
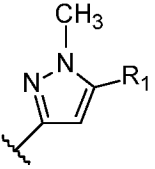
выбран из группы, состоящей из $H, -CH_3, -CH_2C(CH_3)_3, -C(CH_3)_2CF_3$, ,



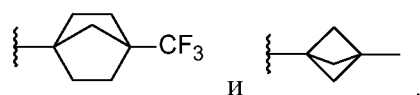
5 В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1, X_2, X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой



10 В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой изопропил; три из X_1, X_2, X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1, X_2, X_3 и

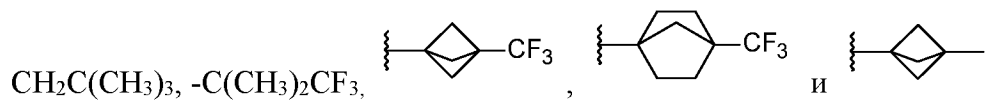
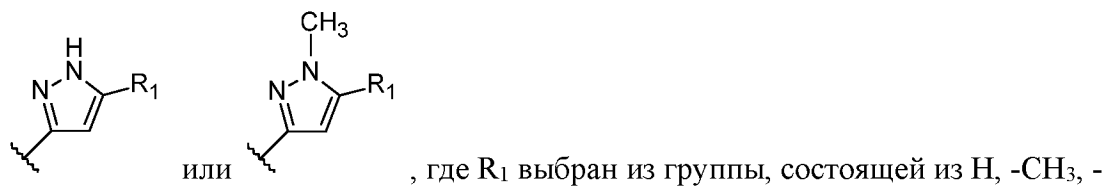
X_4 представляет собой N ; $A-(R_1)_n$ представляет собой  или , где R_1

выбран из группы, состоящей из $H, -CH_3, -CH_2C(CH_3)_3, -C(CH_3)_2CF_3$, ,

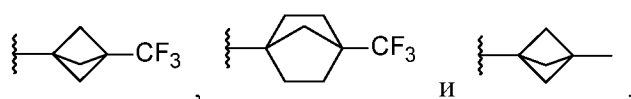
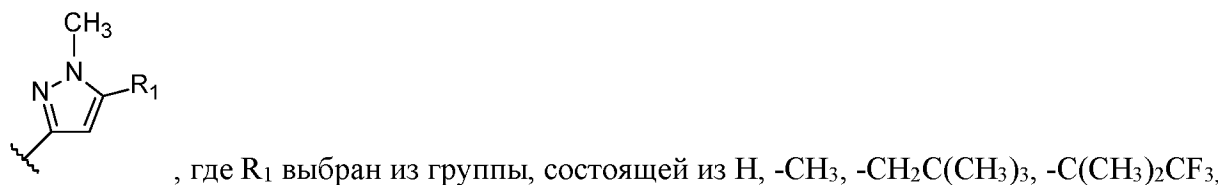
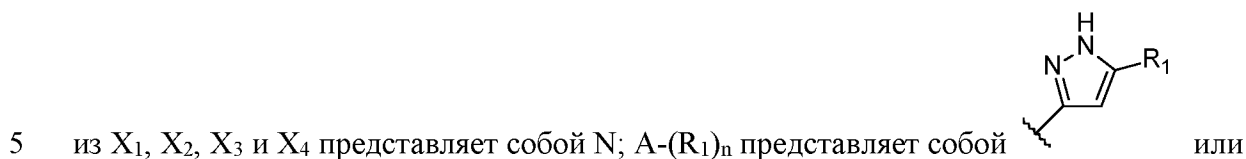
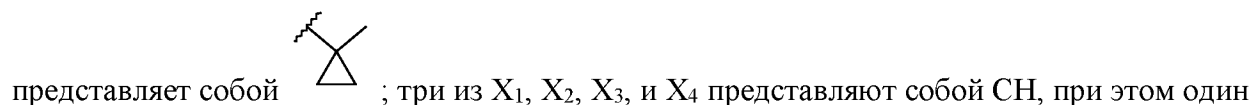


В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

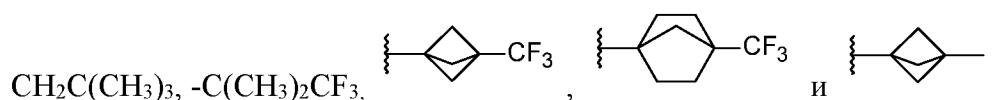
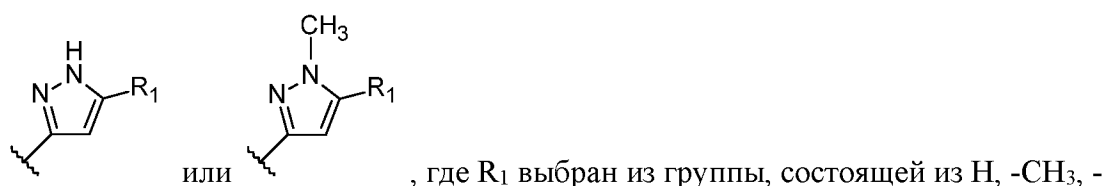
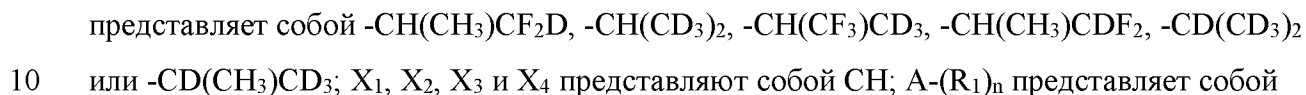
15 собой ; X_1, X_2, X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой



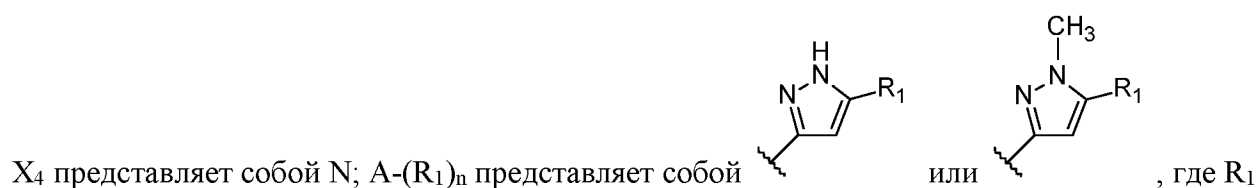
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂

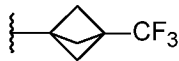


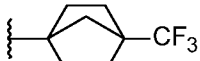
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂



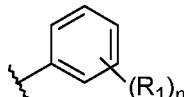
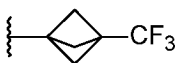
В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой -CH(CH₃)CF₂D, -CH(CD₃)₂, -CH(CF₃)CD₃, -CH(CH₃)CDF₂, -CD(CD₃)₂ или -

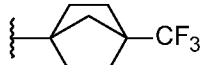


выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, ,

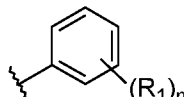
 и .

В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой изопропил; X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH; A-(R₁)_n представляет собой

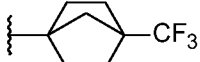
5 , где каждый R₁ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, ,

 и .

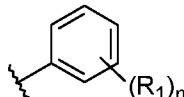
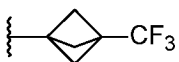
В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой изопропил; три из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH, при этом один из X₁, X₂, X₃ и

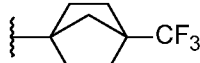
X₄ представляет собой N; A-(R₁)_n представляет собой , где каждый R₁

10 выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, ,

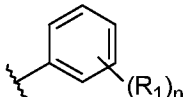
 и .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R₂ представляет собой ; X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH; A-(R₁)_n представляет собой

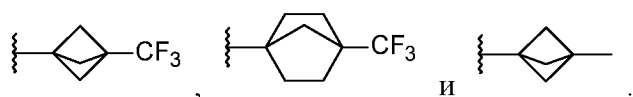
, где каждый R₁ выбран из группы, состоящей из H, -CH₃, -CH₂C(CH₃)₃, -C(CH₃)₂CF₃, ,

15  и .

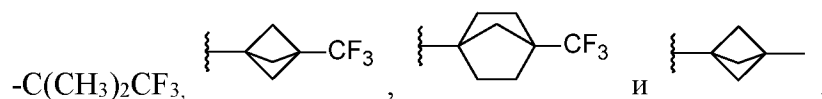
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R₂ представляет собой ; три из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляют собой CH, при этом один

из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой N; A-(R₁)_n представляет собой , где

каждый R_1 выбран из группы, состоящей из H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,

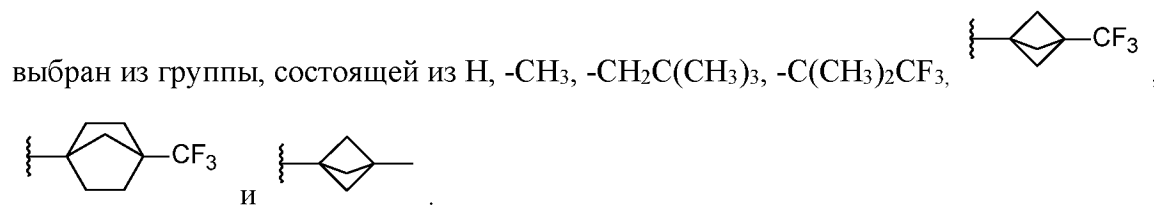


В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой



В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

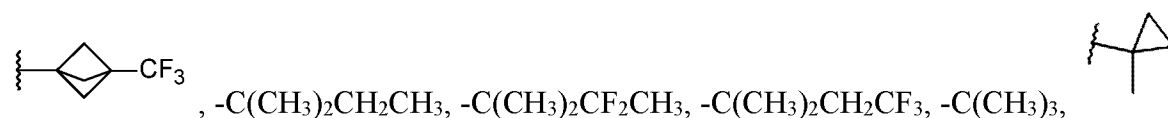
X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой



В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

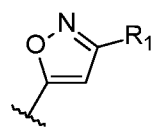


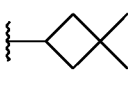
фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,

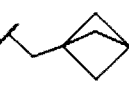
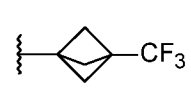


или CF_3 .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 ,

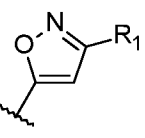
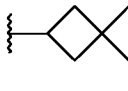
X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где R_1

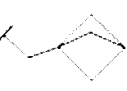
представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

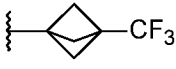
5 дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -
, или CF_3 .
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

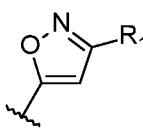
, где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

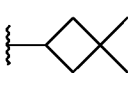
10 фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,

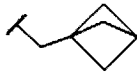
, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
или CF_3 . 

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

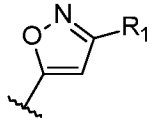
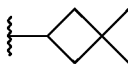
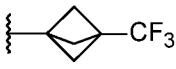
представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один

15 из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где R_1

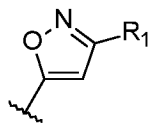
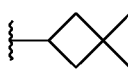
представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

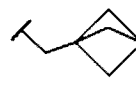
дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

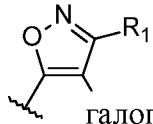
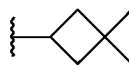
, где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-
фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,
, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, ,
или CF_3 .

В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

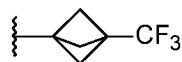
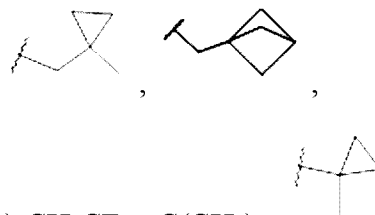
X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой , где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, -
, или CF_3 .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

 галоген, где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,

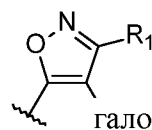


, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

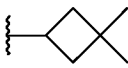
или CF_3 .

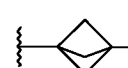
В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил, три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 ,

X_3 и X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой



галоген, где R_1

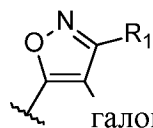
представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

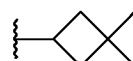
$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, или CF_3 .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

с собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

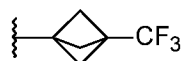
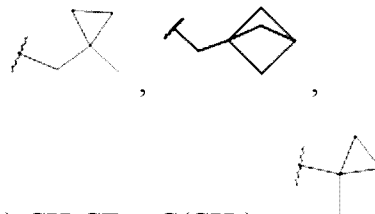


галоген, где R_1 представляет собой галоген,



, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,

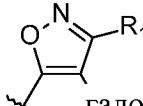


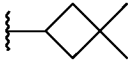
, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

или CF_3 .

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один

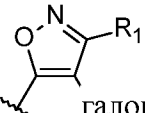
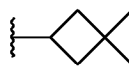
из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  галоген, где

R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

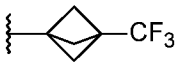
дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,  или CF_3 .

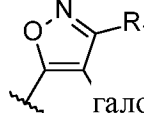
- 5 В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

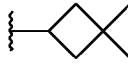
 галоген, где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

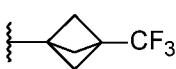
фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , ,

10 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

- 15 X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  галоген, где R_1 представляет

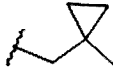
собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, -

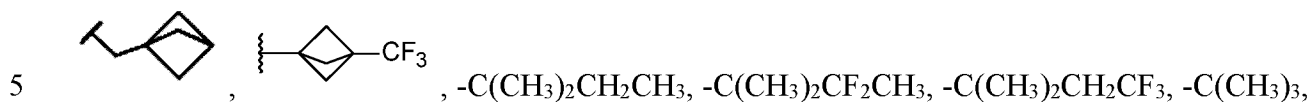
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,  или CF_3 .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой

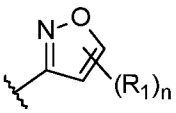


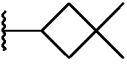
$CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, ,



или CF_3 .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 ,

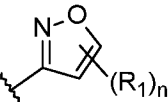
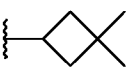
X_3 и X_4 представляет собой N ; $A-(R_1)_n$ представляет собой  где по меньшей

10 мере один R_1 представляет собой галоген, , $-CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил,

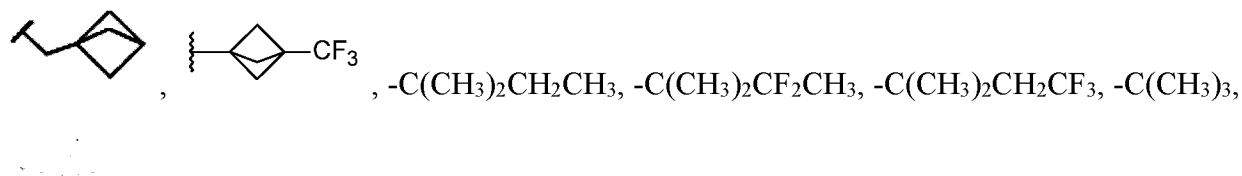
2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, , , , -

$C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$,  или CF_3 .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой

15 , где по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген, , -

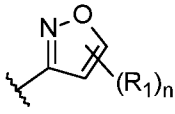
$CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, ,

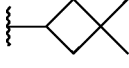


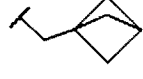
или CF_3 .

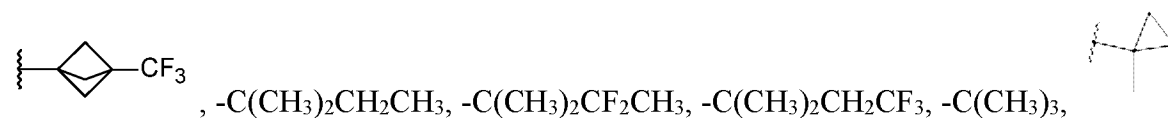
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

представляет собой  ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один

5 из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой  , где по

меньшей мере один R_1 представляет собой галоген,  , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,  ,  ,

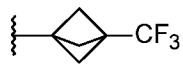


или CF_3 .

10 В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

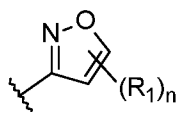


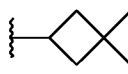
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$,  ,

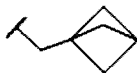
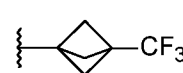
15  ,  , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,
или CF_3 .

или CF_3 .

В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

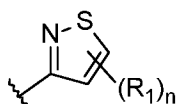
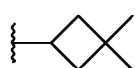
X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где по меньшей мере

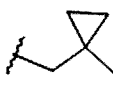
один R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

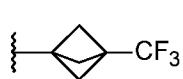
дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

5 В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

, где по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген, , -

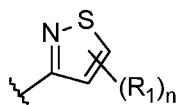
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , -

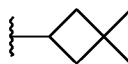
, , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

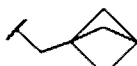
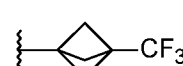


10 или CF_3 .

В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где по меньшей мере

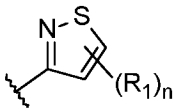
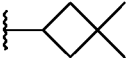
один R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

15 дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

, где по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген, , -

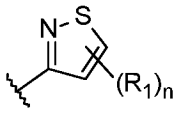
$CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, , -

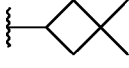
5 , - CF_3 , $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$,

или CF_3 .

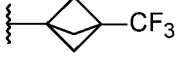
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один

из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой , где по

10 меньшей мере один R_1 представляет собой галоген, , $-CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-

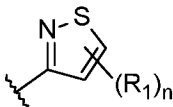
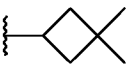
фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, , ,

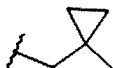
- CF_3 , $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$,

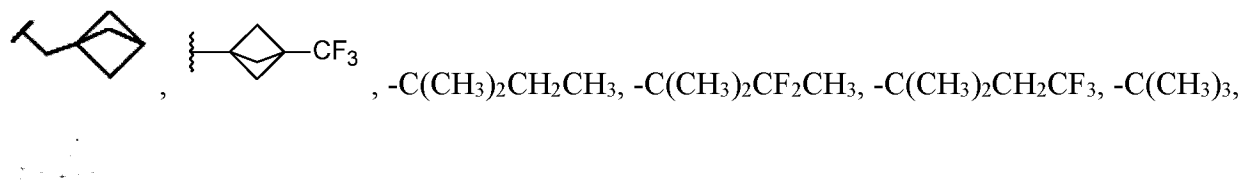
или CF_3 .

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

15 представляет собой $-CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$ или $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

, где по меньшей мере один R_1 представляет собой галоген, , -

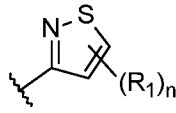
$CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, ,

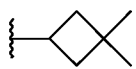


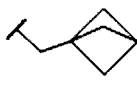
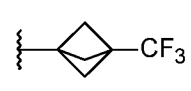
или CF_3 .

В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или -

5 $\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

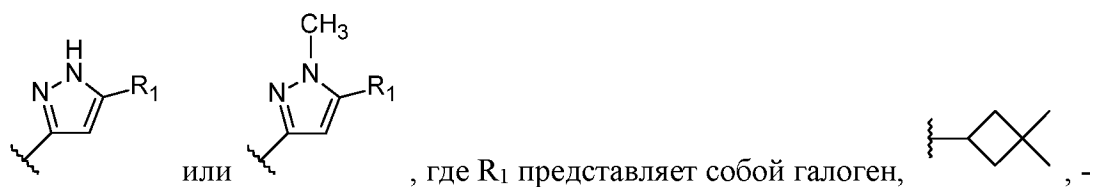
X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой , где по меньшей мере

один R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

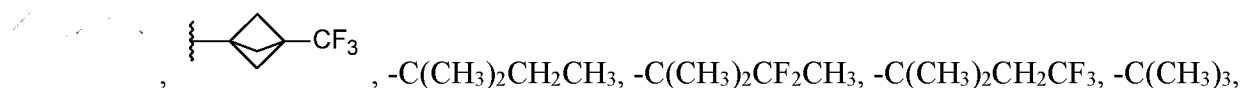
дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

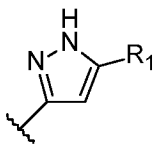
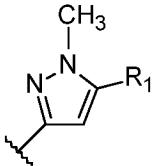
10 В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой

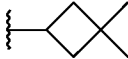


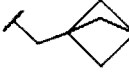
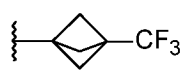
$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, ,



15 В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 ,

X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  или ,

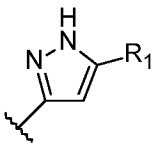
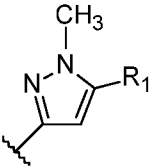
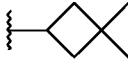
где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , -

$\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,  или CF_3 .

5 В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

собой ; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH; $A-(R_1)_n$ представляет собой

 или , где R_1 представляет собой галоген, , -

$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, ,

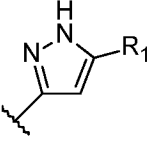
, , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$,

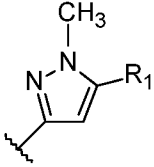
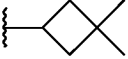
 или CF_3 .

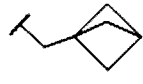
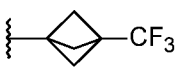
10

В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2

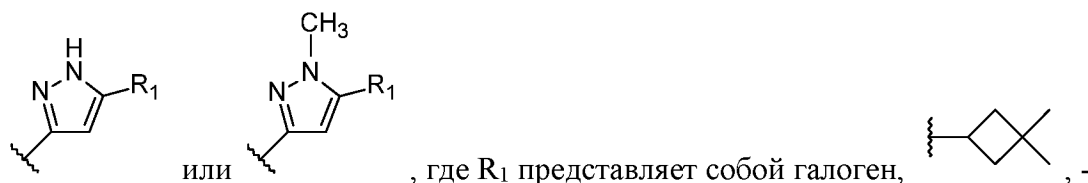
представляет собой ; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH, при этом один

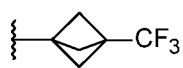
из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляет собой N; $A-(R_1)_n$ представляет собой  или

, где R_1 представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-

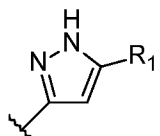
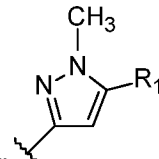
фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , - CF_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, или CF_3 .

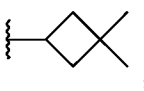
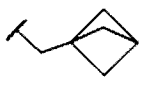
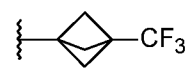
В дополнительном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой



$\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , - CF_3 , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , или CF_3 .

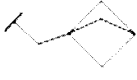
В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_2\text{D}$, $-\text{CH}(\text{CD}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CD}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CDF}_2$, $-\text{CD}(\text{CD}_3)_2$ или $-\text{CD}(\text{CH}_3)\text{CD}_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

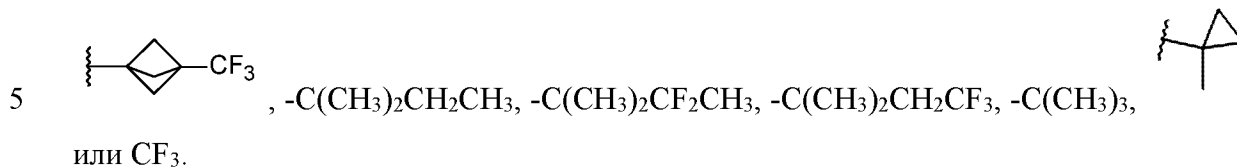
X_4 представляет собой N ; $\text{A}-(\text{R}_1)_n$ представляет собой  или , где R_1

представляет собой галоген, , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , - CF_3 , , $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, или CF_3 .

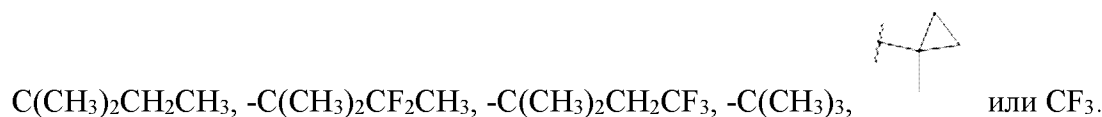
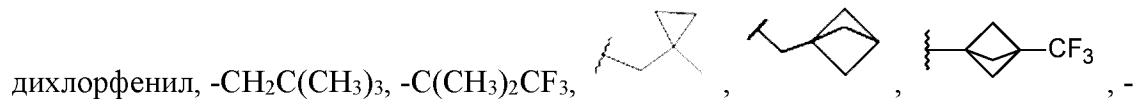
В одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой изопропил; X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой



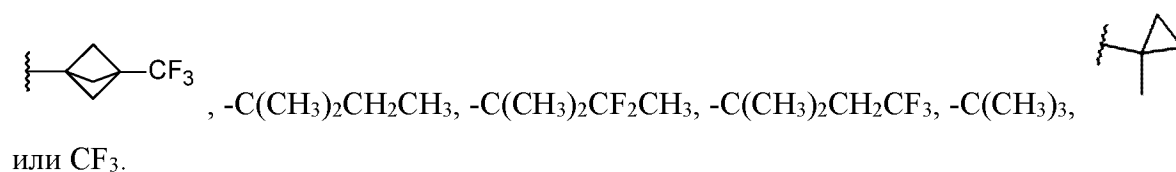
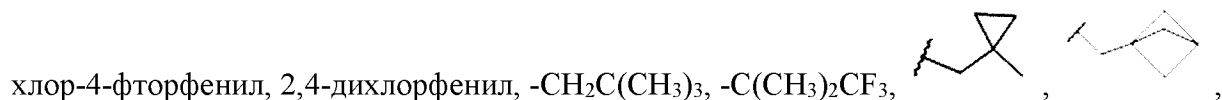
хлор-4-фторфенил, 2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$, , ,



В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой изопропил; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и



В одном из аспектов в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет

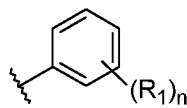


В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой



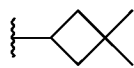
; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и X_4

представляет собой N ; $A-(R_1)_n$ представляет собой



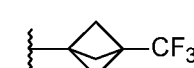
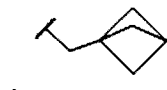
, где каждый R_1

представляет собой галоген,



, $-CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

5 дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$,



, -

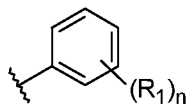
$C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$,



или CF_3 .

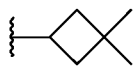
В другом аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III), R_2 представляет собой -
 $CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$, или $-CD(CH_3)CD_3$; X_1 ,

X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH ; $A-(R_1)_n$ представляет собой



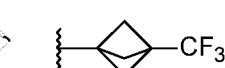
, где

10 каждый R_1 представляет собой галоген,



, $-CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил,

2,4-дихлорфенил, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(CH_3)_2CF_3$,



, -

$C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CF_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2CF_3$, $-C(CH_3)_3$,

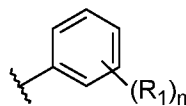


или CF_3 .

В еще одном аспекте в соединениях формул (I), (II) и/или (III) R_2 представляет собой -
 $CH(CH_3)CF_2D$, $-CH(CD_3)_2$, $-CH(CF_3)CD_3$, $-CH(CH_3)CDF_2$, $-CD(CD_3)_2$ или -

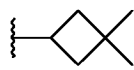
15 $CD(CH_3)CD_3$; три из X_1 , X_2 , X_3 и X_4 представляют собой CH , при этом один из X_1 , X_2 , X_3 и

X_4 представляет собой N ; $A-(R_1)_n$ представляет собой

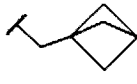


, где каждый R_1

представляет собой галоген,



, $-CH_2C(CH_3)_3$, 2-хлор-4-фторфенил, 2,4-

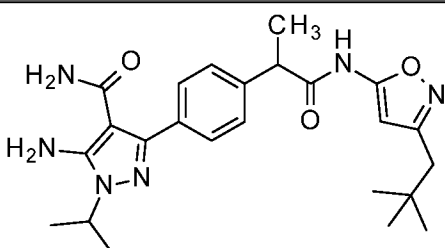
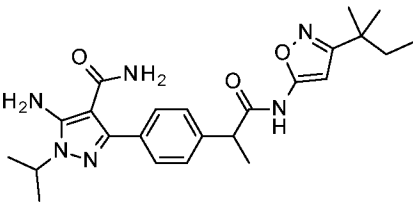
дихлорфенил, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_3$, , , , , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, или CF_3 .

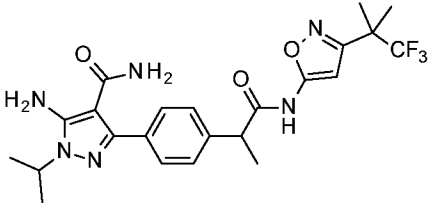
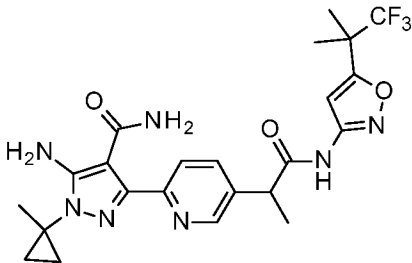
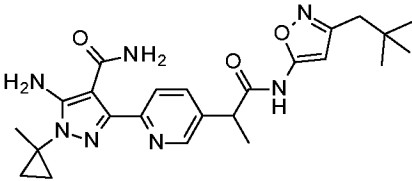
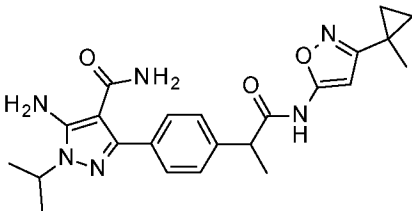
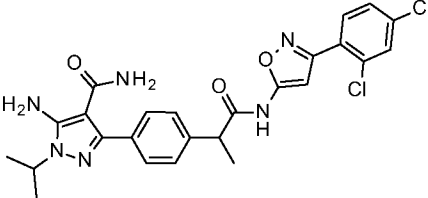
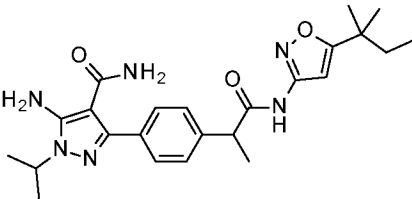
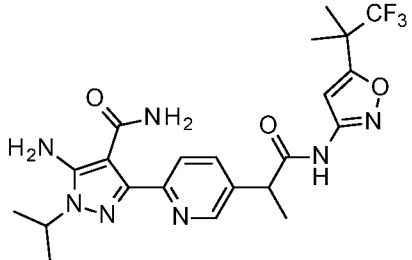
Везде, где переменная определена как «каждый», например «каждый R_1 представляет собой...», понятно, что указанное определение переменной в каждом случае независимо выбрано из группы, содержащей такое определение. Таким образом, например, если фенил замещен четырьмя группами R_1 , значение для каждой группы R_1 независимо выбрано из группы, представленной в определении R_1 . Соответственно, все четыре группы R_1 могут быть одинаковыми, или все они могут быть различными, или некоторые из групп могут быть одинаковыми, а другие различными.

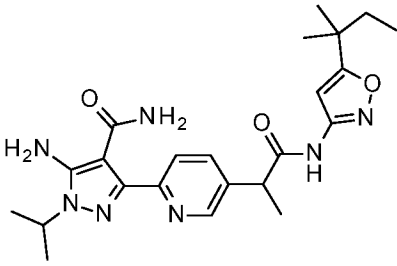
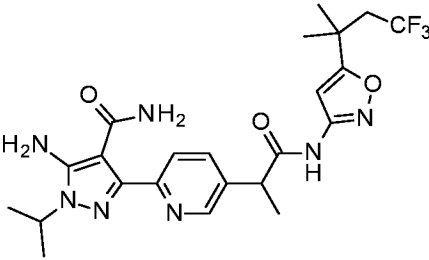
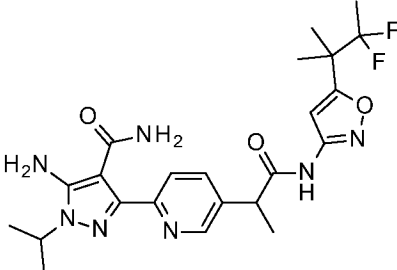
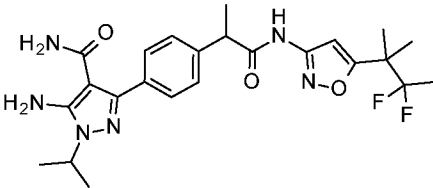
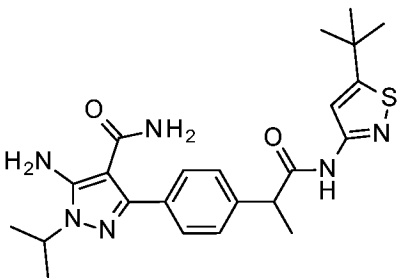
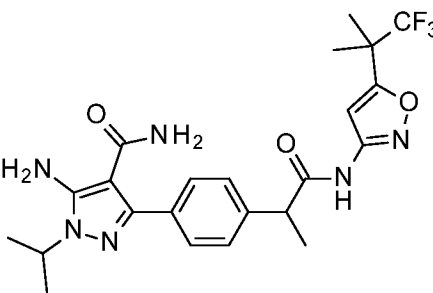
Конкретные энантиомеры могут быть получены, начиная с хиральных реагентов или с помощью методов стереоселективного или стереоспецифического синтеза. В качестве альтернативы, отдельные энантиомеры могут быть выделены из смеси различных хиральных форм стандартными методами хиральной хроматографии или кристаллизации в любой удобной точке синтеза соединений формулы (I), формулы (II) и формулы (III). Предполагается, что настоящее изобретение включает все отдельные энантиомеры, а также смеси энантиомеров соединений формулы (II) и формулы (III), включая рацематы.

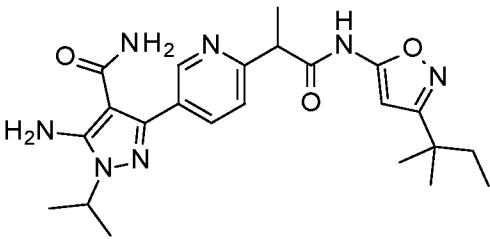
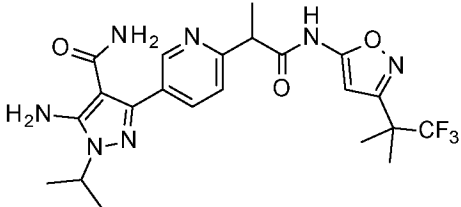
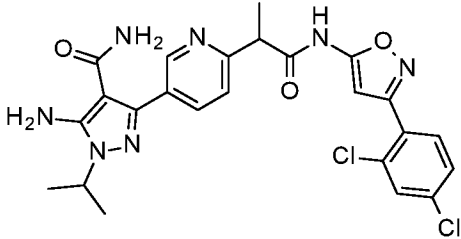
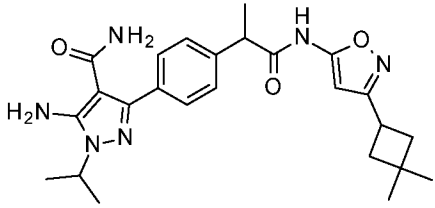
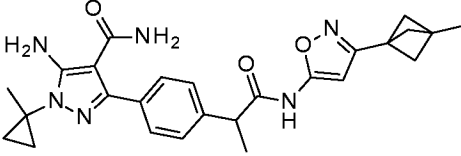
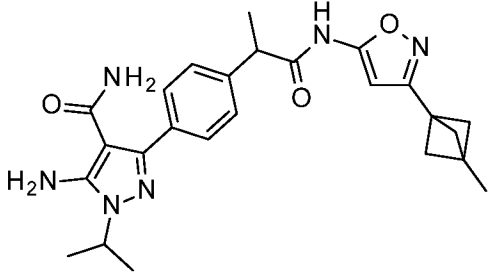
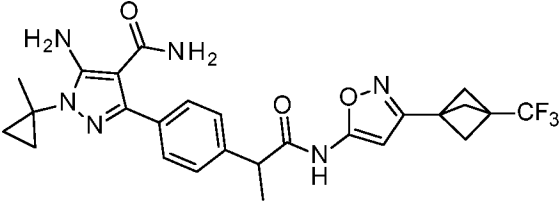
Конкретные примеры соединений формулы (I), включая формы формулы (II) и формулы (III), представлены ниже в разделе «Примеры». Набор подходящих для применения молекул из раздела «Примеры» представлен в таблице А.

Таблица А

Пример №	Структура
1 (Изомер 1)	
15 (Изомер 1)	

17 (Изомер 1)	
31 (Изомер 1)	
33 (Изомер 1)	
35 (Изомер 1)	
45 (Изомер 1)	
52 (Изомер 2)	
64 (Изомер 2)	

66 (Изомер 2)	
68 (Изомер 2)	
70 (Изомер 2)	
76 (Изомер 2)	
80 (Изомер 2)	
81 (Изомер 1)	

84 (Изомер 2)	
90 (Изомер 2)	
94 (Изомер 2)	
98 (Изомер 1)	
36с (Изомер 1)	
36g (Изомер 1)	
36h (Изомер 1)	

5

10

15

Properties, Selection and Use, 2nd Revised Edition (Wiley-VCH, 2011); S.M. Berge, *et al.*, «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 66, No. 1, January 1977).

Соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, в общем случае эффективны в широком диапазоне доз. Например, суточные дозы составляют от
5 примерно 1 мг/кг до примерно 200 мг/кг. Кроме того, соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, могут быть введены, например, в количестве от
10 примерно 1 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 1 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 150 мг/кг, от примерно 5 мг/кг до примерно 100 мг/кг, от примерно 20 мг/кг до примерно 40 мг/кг, от примерно 25 мг/кг до примерно 35 мг/кг, от
10 примерно 50 мг/кг до примерно 70 мг/кг, от примерно 55 мг/кг до примерно 65 мг/кг, от примерно 90 мг/кг до примерно 110 мг/кг, от примерно 95 мг/кг до примерно 105 мг/кг кг или от примерно 50 мг/кг до примерно 150 мг/кг. Кроме того, соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, могут быть введены, например, в количестве
15 примерно 5 мг/кг, примерно 10 мг/кг, примерно 15 мг/кг, примерно 20 мг/кг, примерно 25 мг/кг, примерно 30 мг/кг, примерно 35 мг/кг, примерно 40 мг/кг, примерно 45 мг/кг, примерно 50 мг/кг, примерно 55 мг/кг, примерно 60 мг/кг, примерно 65 мг/кг, примерно 70 мг/кг, примерно 75 мг/кг, примерно 80 мг/кг, примерно 85 мг/кг, примерно 90 мг/кг, примерно 95 мг/кг, примерно 100 мг/кг, примерно 105 мг/кг, примерно 110 мг/кг, примерно 115 мг/кг, примерно 120 мг/кг, примерно 125 мг/кг, примерно 130 мг/кг,
20 примерно 135 мг/кг, примерно 140 мг/кг, примерно 145 мг/кг, примерно 150 мг/кг, примерно 155 мг/кг, примерно 160 мг/кг, примерно 165 мг/кг, примерно 170 мг/кг, примерно 175 мг/кг, примерно 180 мг/кг, примерно 185 мг/кг, примерно 190 мг/кг, примерно 195 мг/кг или примерно 200 мг/кг. Ежесуточное введение может
25 осуществляться один раз в сутки или в виде нескольких доз, например представлять собой введение два раза в сутки (BID). Следует понимать, что количество фактически вводимого соединения будет определено врачом с учетом релевантных обстоятельств, включая подлежащее лечению состояние, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение или соединения, возраст, массу и ответ конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента.

30 Соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, которые могут быть введены различными способами. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (*см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (A. Gennaro, *et al.*, eds., 21st ed., Mack Publishing Co., 2005)). В

частности, соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть объединены с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Более конкретно соединения, описанные в настоящем документе с помощью формул (I), (II) и (III), могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций.

Кроме того, соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть объединены с одним или более другими терапевтическими агентами. Например, соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть

компонентом фармацевтической композиции для лечения рака в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами и необязательно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Фармацевтические композиции, содержащие соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть применены в способах, описанных в настоящем документе.

Термин «осуществление лечения» (или «лечить», или «лечение») в контексте настоящего описания относится к сдерживанию, замедлению, остановке или обращению вспять прогрессирования или тяжести существующего симптома, состояния или расстройства.

В контексте настоящего описания термин «синдром раздраженного кишечника» или «СРК» означает желудочно-кишечные расстройства, включая, но не ограничиваясь ими, СРК с преобладанием диареи, с преобладанием запоров или с перемежающимся характером стула, функциональное вздутие живота, функциональный запор, функциональную диарею, неуточненное функциональное расстройство кишечника, синдром функциональной абдоминальной боли, хронический идиопатический запор, функциональные расстройства пищевода, функциональные гастродуоденальные расстройства, функциональную аноректальную боль и воспалительное заболевание кишечника.

В контексте настоящего описания термины «рак» и «раковый» относятся к или описывают физиологическое состояние у пациентов, которое обычно характеризуется нерегулируемой пролиферацией клеток. В указанное определение включены доброкачественные и злокачественные раковые заболевания. Под «раком на ранней стадии» или «опухолью на ранней стадии» подразумевается рак, который не является запущенным или метастатическим или классифицируется как рак стадии 0, I или II.

Примеры рака включают, но не ограничиваются ими, рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого или немелкоклеточную карциному легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования желез внутренней секреции, аденокарциному легкого, карциному клеток бронхиол легкого, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидных желез, рак груди, рак молочной железы, карциному молочной железы, новообразование молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль и рак шейки матки.

Термин «связанное с RET заболевание или расстройство» в контексте настоящего описания относится к заболеваниям или расстройствам, связанным с или характеризующимся дисрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в настоящем описании киназным белком RET) или экспрессии, или активности, или уровня любого (например, одного или более) из них (например, любым из типов дисрегуляции гена RET, киназы RET, киназного домена RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, описанных в настоящем документе).

Термин «связанный с RET рак» в контексте настоящего описания относится к раковым заболеваниям, связанным с или характеризующимся дисрегуляцией гена RET, киназы RET (также называемой в настоящем описании киназным белком RET) или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Неограничивающие примеры связанного с RET рака описаны в настоящем документе.

Фраза «дисрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них» относится к генетической мутации. Примеры таких генетических мутаций, вызывающих дисрегуляцию гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них, включают, но не ограничиваются ими, транслокацию гена RET, которая приводит к экспрессии гибридного белка, делецию в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET, который содержит делецию по меньшей мере одной аминокислоты по сравнению с белком RET дикого типа, мутацию в гене RET, которая приводит к экспрессии белка RET с одной или более точечными мутациями, или альтернативно сплайсированную версию мРНК RET, которая приводит к

образованию белка RET с делецией по меньшей мере одной аминокислоты в белке RET по сравнению с белком RET дикого типа, или амплификацию гена RET, которая приводит к сверхэкспрессии белка RET, или аутокринную активность, возникающую вследствие сверхэкспрессии гена RET в клетке, которая приводит к патогенному повышению

5 активности киназного домена белка RET (например, конститутивно активному киназному домену белка RET) в клетке. Дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может представлять собой мутацию в гене RET, который кодирует белок RET, являющийся конститутивно активным или обладающий повышенной активностью по сравнению с белком, кодируемым геном RET, который не
10 содержит мутации. Например, дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной или хромосомной транслокации, которая приводит к экспрессии гибридного белка, содержащего первую часть, входящую в состав RET, которая содержит функциональный киназный домен, и вторую часть, входящую в состав белка-партнера (то есть, белка, который не является
15 RET). В некоторых примерах дисрегуляция гена RET, белка RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом генной транслокации одного гена RET с другим геном, отличным от RET.

Предложены способы лечения связанных с RET заболеваний или расстройств, в частности лечения СРК или рака с аномальной экспрессией RET, с применением
20 соединений формул (I), (II) и (III), описанных в настоящем документе. Примеры раковых заболеваний с аномальной экспрессией RET включают раковые заболевания, вызванные дисрегуляцией гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Один из таких способов лечения связанных с RET заболеваний или расстройств, таких как СРК или рак, включает введение терапевтически эффективного
25 количества нуждающемуся в этом пациенту. Другой способ лечения связанных с RET заболеваний или расстройств, таких как СРК или рак, включает а) обнаружение дисрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них в образце, взятом у пациента; и б) введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтически приемлемой соли.

30 Дисрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть результатом одной или более хромосомных транслокаций или инверсий, приводящих к слиянию гена RET (то есть, генетические транслокации приводят к экспрессии белка, который представляет собой гибридный белок, содержащий остатки белка-партнера, отличного от RET, и содержащий как минимум функциональный

киназный домен RET). Неограничивающие примеры партнеров по слиянию с RET и связанных с ними раковых заболеваний включают ACBD5 (папиллярный рак щитовидной железы); AFAP1 (немелкоклеточный рак легкого, HMPЛ); AFAP1L2 (папиллярный рак щитовидной железы); AKAP13 (папиллярный рак щитовидной железы); BCR

5 (хронический миеломоноцитарный лейкоз); C10orf118 (папиллярный рак щитовидной железы); CCDC6 (также называемый PTC1, D10S170 или H4) (HMPЛ, рак толстой кишки, папиллярный рак щитовидной железы, аденокарциномы, аденокарцинома легкого, метастатический колоректальный рак, аденосквамозные карциномы, рак груди); CCDC88C (HMPЛ); CEP55 (диффузный рак желудка); CGNL1 (рак поджелудочной

10 железы); CLIP1 (аденокарцинома); CUX1 (аденокарцинома легкого); DLG5 (неанapластический рак щитовидной железы); DOCK1 (HMPЛ); EML4 (папиллярный рак щитовидной железы); ERC1 (также называемый ELKS) (папиллярный рак щитовидной железы, рак груди); ETV6 (рак слюнных желез); FGFR1OP (XMMЛ, первичный миелофиброз со вторичным острым миелоидным лейкозом); FKBP15 (папиллярный рак

15 щитовидной железы); FOXP4 (аденокарцинома легкого); FRMD4A (HMPЛ); GOLGA5 (также называемый PTC5) (папиллярный рак щитовидной железы, шпикоидные новообразования); H4L (различные раковые заболевания); HOOK3 (папиллярный рак щитовидной железы); HRH4-RET (рак щитовидной железы и/или папиллярный рак щитовидной железы); HTIF1 (различные раковые заболевания); KIAA1217 (также

20 называемый SKT) (папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого, HMPЛ); KIAA1468 (также называемый PTC9 и RFG9) (папиллярный рак щитовидной железы, аденокарцинома легкого); KIF13A (HMPЛ); KIF5B (HMPЛ, рак яичников, шпикоидные новообразования, аденокарцинома легкого, аденосквамозные карциномы); KTN1 (также называемый PTC8) (папиллярный рак щитовидной железы); MBD1 (также

25 известный как PCM1) (папиллярный рак щитовидной железы); MPRIP (HMPЛ); MYH10 (инфантильный миофиброматоз); MYH13 (медуллярный рак щитовидной железы); NCOA4 (также называемый PTC3, ELE1 и RFG) (папиллярный рак щитовидной железы, HMPЛ, рак толстой кишки, рак слюнных желез, метастатический колоректальный рак, аденокарцинома легкого, аденосквамозные карциномы, диффузный склерозирующий

30 вариант папиллярного рака щитовидной железы, рак груди, ацинарно-клеточный рак, аналог секреторного рака молочной железы); OLFM4 (рак тонкой кишки); PARD3 (HMPЛ); PCM1 (папиллярный рак щитовидной железы); PIBF1 (рак клеток бронхиол легкого); PICALM (HMPЛ); PPFIBP2 (папиллярный рак щитовидной железы); PRKAR1A (также называемый PTC2) (папиллярный рак щитовидной железы); PTC1ex9 (новая

перестройка CCDC6) (метастатический папиллярный рак щитовидной железы); PTC4 (новая перестройка NCO4/ELE1) (папиллярный рак щитовидной железы); RAB61P2 (папиллярный рак щитовидной железы); RASAL2 (саркома); RASGEF1A (рак груди); RBPMS (HMPJ); RFG8 (папиллярный рак щитовидной железы); RRBP1 (рак толстой кишки); RUFY1 (колоректальный рак); RUFY2 (HMPJ; папиллярный рак щитовидной железы); RUFY3 (папиллярный рак щитовидной железы); SLC12A2 (HMPJ); SORBS2 (папиллярный рак щитовидной железы); SPECC1L (папиллярный рак щитовидной железы; рак щитовидной железы); SQSTM1 (папиллярный рак щитовидной железы); TAF3 (рак поджелудочной железы); TBL1XR1 (папиллярный рак щитовидной железы, рак щитовидной железы); TFG (рак поджелудочной железы); TIF1G (различные раковые заболевания); TRIM24 (также называемый PTC6) (папиллярный рак щитовидной железы); TRIM27 (также называемый RFP) (папиллярный рак щитовидной железы); AKAP13 (папиллярный рак щитовидной железы); TRIM33 (также называемый PTC7 и RFG7) (HMPJ, папиллярный рак щитовидной железы) и UEVLD (папиллярный рак щитовидной железы). Гибридный белок может представлять собой, например, KIF5B-RET. Другие гибридные белки на основе RET могут не входить в перечень, приведенный в настоящем документе, или еще не известны; однако ожидается, что соединения формул (I), (II) и (III) и способы их применения, описанные в настоящем документе, будут эффективными ингибиторами.

Дисрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них может быть вызвана одной или более точечными мутациями, инсерциями или делециями в гене RET (по сравнению с RET дикого типа). В качестве справочной информации в настоящем описании предоставлена последовательность зрелого белка RET человека (SEQ ID NO: 1):

```

MAKATSGAAG LRLLLLLLLP LLGKVALGLY FSRDAYWEKL YVDQAAGTPL
LYVHALRDAP EEVPSFRLGQ HLYGTYRTRL HENNWICIQE DTGLLYLNRS
LDHSSWEKLS VRNRGFPLLT VYLVFSLPT SLREGECQWP GEARVYFSFF
NTSFPACSSL KPRELCFPET RPSFRIRENR PPGTFHQFRL LPVQFLCPNI
SVAYRLLEGE GLPFRCAPDS LEVSTRWALD REQREKYELV AVCTVHAGAR
EEVVMVPFPV TVYDEDDSDP TFPAGVDTAS AVVEFKRKED TVVATLRVFD
ADVVPASGEL VRRYTSTLLP GDTWAQQTFR VEHWPNETSV QANGSFVRAT
VHDYRLVLNR NLSISENRTM QLAVLVNDSF FQGPAGVLL LHFNVSVLPV
SLHLPSTYSL SVSRRARRFA QIGKVCVENC QAFSGINVQY KLHSSGANCS
TLGVVTS AED TSGILFVNDT KALRRPKCAE LHYMVVATDQ QTSRQAQAQL
LVTVEGSYVA EEAGCPLSCA VSKRRLECEE CGGLGSPTGR CEWRQGDGKG

```

ITRNFSTCSP STKTCPDGHC DVVETQDINI CPQDCLRGS I VGGHEPGGEPR
 GIKAGYGTCN CFPEEEKCFC EPEDIQDPLC DELCRTVIAA AVLFSFIVSV
 LLSAFCIH CY HKFAHKPPIS SAEMTFRRPA QAFPVSYS S GARRPSLD SM
 ENQVSVDAFK ILEDPKWEFP RKNLVLGKTL GEGEFGKVVK ATAFHLKGRA
 5 GYTTVAVKML KENASPSELR DLLSEFNVLK QVNHPHVIKL YGACSQDGPL
 LLIVEYAKYG SLRGFLRESR KVGPGYLGSG GSRNSSSLDH PDERALTMGD
 LISFAWQISQ GMQYLAEMKL VHRDLAARNI LVAEGRKMKI SDFGLSRDVY
 EEDSYVKRSQ GRIPVKWMAI ESLFDHIYTT QSDVWSFGVL LWEIVTLGGN
 PYPGIPPERL FNLLKTGHRM ERPDNCSEEM YRLMLQCWKQ EPDKRPVFAD
 10 ISKDLEKMMV KRRDYLDLAA STPSDSL IYD DGLSEEETPL VDCNNAPLPR
 ALPSTWIENK LYGMSPNWP GESPVPLTRA DGTNTGFPRY PNDSVYANWM
 LSPSAAKLMD TFDS

Неограничивающие примеры активирующих точечных мутаций, инсерций или
 делеций киназного белка RET по сравнению с киназой RET дикого типа могут встречаться
 15 в следующих положениях аминокислот: 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 32 (например,
 S32L), 34 (например, D34S), 40 (например, L40P), 56 (например, L56M), 64 (например,
 P64L), 67 (например, R67H), 114 (например, R114H), 136 (например, кодон глутаминовой
 кислоты на стоп-кодон), 145 (например, V145G), аминокислотное положение 180
 (например, кодон аргинина на стоп-кодон), 200, 292 (например, V292M), 294, 321
 20 (например, G321R), 330 (например, R330Q), 338 (например, T338I), 360 (например,
 R360W), 373 (например, кодон аланина на сдвиг рамки), 393 (например, F393L), 423
 (например, G423R), 432, 446 (например, G446R), 505-506 (внутрирамочная герминальная
 (germline) делеция 6 пар оснований в экзоне 7), 510 (например, A510V), 511 (например,
 E511K), 513 (например, G513D), 515 (например, C515R, C515S, C515W), 525 (например,
 25 R525W), 531 (например, C531R или дупликация 9 пар оснований), 532 (например,
 дупликация), 533 (например, G533C, G533S), 550 (например, G550E), 591 (например,
 V591I), 593 (например, G593E), 595 (например, E595D и E595A), 600 (например, R600Q),
 602 (например, I602V), 603 (например, K603Q, K603E), 606 (например, Y606C), 609
 (например, C609Y, C609S, C609G, C609R, C609F, C609W, C609C), 611 (например, C611R,
 30 C611S, C611G, C611Y, C611F, C611W), 616 (например, E616Q), 618 (например, C618S,
 C618Y, C618R, C618T, C618G, C618F, C618W), 620 (например, C620S, C620W, C620R,
 C620G, C620L, C620Y, C620F), 623 (например, E623K), 624 (например, D624N), 630
 (например, C630A, C630R, C630S, C630Y, C630F, C630W, C630G), 631 (например, D631N,
 D631Y, D631A, D631G, D631V, D631E), 632 (например, E632K, E632G), 632-633
 35 (внутрирамочная герминальная делеция 6 пар оснований в экзоне 11), 633 (например,

дупликация 9 пар оснований), 634 (например, C634W, C634Y, C634S, C634R, C634F, C634G, C634L, C634A или C634T, или инсерция ELCR, или дупликация 12 пар оснований, или в комбинации с A640G, A641A или A641T) (например, вызывающая медуллярный рак щитовидной железы (МРЩЖ)), 634/852 (например, C634R/I852M), 635 (например, R635G), 636 (например, T636P, T636M), 648 (например, V648I), 649 (например, S649L), 664 (например, A664D), 665 (например, H665Q), 666 (например, K666E, K666M, K666N, K666R), 675 (T675T, «молчащая» замена нуклеотида), 686 (например, S686N), 689 (например, S689T), 691 (например, G691S), 694 (например, R694Q), 700 (например, M700L), 706 (например, V706M, V706A), сплайс-вариант 713 (например, E713K), 732 (например, E732K), 736 (например, G736R), 748 (например, G748C), 765 (например, S765P), 766 (например, P766S, P766M), 768 (например, E768Q, E768D), 769 (например, L769L), 770 (например, R770Q), 771 (например, D771N), 777 (например, N777S), 778 (например, V778I), 781 (например, Q781R), 788 (например, I788I), 790 (например, L790F, L790T), 791 (например, Y791F, Y791N), 791/852 (например, Y791F /I852M), 802, 804 (например, V804L, V804M, V804E, V804G, V804S) (например, вызывающая МРЩЖ), 804/918 (например, V804M/M918T, V804L/M918T), 805 (например, E805K), 804/805 (например, V804M/E805K), 806 (например, Y806F, Y806C, Y806H, Y806Y), 810 (например, G810R, G810S, G810A, G810C, G810V), 818 (например, E818K), 819 (например, S819I), 823 (например, G823E), 826 (например, Y826M, Y826S), 833 (например, R833C), 841 (например, P841L, P841P), 843 (например, E843D), 844 (например, R844W, R844Q, R844L), 848 (например, M848T), 852 (например, I852M), 865 (например, L865V), 870 (например, L870F), 873 (например, R873W), 876 (например, A876V), 881 (например, L881V), 882, 883 (например, A883F, A883P, A883S, A883T, A883Y), 884 (например, E884K), 886 (например, R886W), 891 (например, S891A), 897 (например, R897Q), 898 (например, D898V), 900 (например, Y900F), 901 (например, E901K), 904 (например, S904F, S904C), 905 (например, Y905F), 907 (например, K907E, K907M), 908 (например, R908K), 911 (например, G911D), 912 (например, R912P, R912Q), 918 (например, M918T, M918V, M918L, M918R) (например, вызывающая МРЩЖ), 919 (например, A919V), 921 (например, E921K), 922 (например, S922P, S922Y), 930 (например, T930M), 961 (например, F961L), 972 (например, R972G), 981 (например, Y981F), 982 (например, R982C), 1009 (например, M1009V), 1015 (например, Y1015F), 1017 (например, D1017N), 1041 (например, V1041G), 1064 (например, M1064T), 1096 (например, Y1096F), RET+3, внутрирамочная делеция в экзонах 6 и 11, внутрирамочная делеция 3 пар оснований (3bp) в экзоне 15, положение нуклеотида 2136+2 (например, 2136+2T>G), del632-636 ins6.

Точечные мутации/инсерции/делеции киназного белка RET могут представлять собой, например, M918T, M918V, C634W, V804L или V804M. Другие точечные мутации/инсерции/делеции киназного белка RET могут не входить в перечень, приведенный в настоящем документе, или еще не известны; однако ожидается, что соединения формул (I), (II) и (III) и способы их применения, описанные в настоящем документе, будут эффективными ингибиторами.

Дисрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них также может включать вариант сплайсинга мРНК RET, который приводит к экспрессии белка, представляющего собой альтернативно сплайсированный вариант RET, в котором удален по меньшей мере один остаток (по сравнению с киназой RET дикого типа), что приводит к конститутивной активности киназного домена RET.

«Ингибитор киназы RET», определенный в настоящем документе, относится к соединениям, которые ингибируют активность RET, что установлено с применением измерения, такого как биологические анализы, описанные ниже в примерах.

В некоторых случаях киназа RET, содержащая мутацию, инсерцию или делецию, является более устойчивой к ингибированию ее фосфотрансферазной активности одним или более первыми ингибиторами киназы RET по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей такой же мутации. Такие мутации могут не снижать чувствительности раковой клетки или опухоли, содержащей киназу RET, к лечению соединением формул (I), (II) и (III), описанным в настоящем документе (например, по сравнению с раковой клеткой или опухолью, которая не содержит конкретной мутации устойчивости к ингибитору RET). В указанных случаях мутация устойчивости к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая характеризуется одним или более из повышенного значения $V_{\max}$, пониженного значения K_m для АТФ и повышенного значения K_D для первого ингибитора киназы RET в случае присутствия первого ингибитора киназы RET по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей такой же мутации, в присутствии того же первого ингибитора киназы RET.

В других случаях киназа RET, содержащая мутацию, инсерцию или делецию, обладает повышенной устойчивостью к соединению формул (I), (II) и (III), описанному в настоящем документе, по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей такой же мутации. В таких случаях мутация устойчивости к ингибитору RET может приводить к образованию киназы RET, которая характеризуется одним или более из повышенного значения $V_{\max}$, пониженного значения K_m и пониженного значения K_D в

присутствии соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем документе, по сравнению с киназой RET дикого типа или киназой RET, не содержащей такой же мутации, в присутствии того же соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем документе.

5 Примеры мутаций устойчивости к ингибитору RET могут включать точечные мутации, инсерции или делеции в пределах и вблизи сайта связывания с АТФ в третичной структуре киназы RET, включая, но не ограничиваясь ими, остаток-«привратник» (gatekeeper), остатки Р-петли, остатки в пределах или вблизи DFG-мотива и аминокислотные остатки подвергающегося воздействию растворителей переднего участка (solvent front) щели связывания с АТФ. Дополнительные примеры указанных типов мутаций включают изменения в остатках, которые могут влиять на ферментативную активность и/или связывание с лекарственным средством, включая, но не ограничиваясь ими, остатки в петле активации, остатки, находящиеся вблизи или взаимодействующие с петлей активации, остатки, способствующие образованию активных или неактивных конформаций фермента, при этом изменения включают мутации, делеции и инсерции в петле, переходящей в С-спираль, и в С-спирали. Конкретные остатки или области остатков, мутации которых, как известно, создают устойчивость к ингибитору RET, включают, но не ограничиваются ими, следующие аминокислоты (на основе последовательности человеческого белка RET дикого типа (SEQ ID NO: 1)): 732 (например, E732K); 788 (например, I788N); 804 (например, V804M, V804L, V804E); 804/805 (например, V804M/E805K); 806 (например, Y806C, Y806E, Y806S, Y806H, Y806N); 810 (например, G810A, G810C, G810R, G810S, G810V) и 865 (например, L865V). Дополнительные примеры положений мутаций устойчивости к ингибитору RET включают, но не ограничиваются ими, следующие аминокислоты (на основе последовательности человеческого белка RET дикого типа (SEQ ID NO: 1)): L730P, G731V, E732K, G733V, E734K, L760M, K761E, E762K, N763D, A764V, S765N, P766A, S767C, E768K, L779M, I788M, M868R, K869E, L870Q, V871M, H872R, R873P, D874Y, L881R, L895M, S896N, R897C, D898Y, V899G, Y900D, E901K, E902K, D903Y, S904C, Y905D, V906M, K907E, R908P, S909C, Q910R, G911C и R912P. Считается, что указанные мутации (которые также могут включать замены одной или нескольких аминокислот, инсерции внутри или по обеим сторонам последовательностей и делеции внутри или по обеим сторонам последовательностей) вызывают стерические затруднения и/или активный конформационный эффект, которые изменяют характеристики связывания с ингибитором.

Соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, могут подходить для применения для лечения пациентов, у которых развиваются раковые заболевания с некоторыми мутациями устойчивости к ингибитору RET. Например, мутации устойчивости, которые приводят к повышенной устойчивости к ингибитору RET, такие как замена в аминокислотном положении 804 (например, V804M, V804L или V804E) и/или одна или более других мутаций устойчивости к ингибитору RET, подобных рассмотренным выше, могут быть подвергнуты лечению путем дозирования в комбинации с существующими медикаментозными способами лечения или в качестве дальнейшей терапии после них. Например, если пациента лечат первым ингибитором киназы RET, и у пациента развивается мутация устойчивости к ингибитору RET, указанного пациента в дальнейшем можно было бы лечить соединением формул (I), (II) и (III), описанным в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемыми солями (при условии, что соединение формул (I), (II) и (III), описанное в настоящем документе, является подходящим ингибитором конкретной присутствующей мутации устойчивости к ингибитору киназы RET). В качестве другого примера, если известно, что у пациента присутствует конкретная мутация устойчивости к ингибитору киназы RET (или несколько мутаций), указанного пациента можно было бы одновременно лечить несколькими ингибиторами киназы RET, включая соединение (или соединения) формул (I), (II) и (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, которые эффективны против присутствующей мутации (мутаций) устойчивости к ингибитору киназы RET). Примеры известных в настоящее время ингибиторов киназы RET включают алектиниб, BLU6864, кабозантиниб, довитиниб, форотиниб, ленватиниб, понатиниб, пралсетиниб, селперкатиниб, сорафениб, сунитиниб и вандетаниб.

Типы раковых заболеваний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением способов, описанных в настоящем документе, включают гематологический рак или рак в виде солидной опухоли. Примеры типов рака, которые могут быть подвергнуты лечению с применением соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем документе, включают рак легкого (например, мелкоклеточную карциному легкого или немелкоклеточную карциному легкого), рак щитовидной железы (например, папиллярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы или рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы), аденому щитовидной железы, новообразования желез внутренней секреции, аденокарциному легкого, карциному клеток бронхиол легкого, множественную эндокринную неоплазию типа 2A

или 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию паращитовидных желез, рак груди, рак молочной железы, карциному молочной железы, новообразование молочной железы, колоректальный рак (например, метастатический колоректальный рак), папиллярную почечно-клеточную карциному, ганглионейроматоз

5 слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, воспалительную миофибробластическую опухоль и рак шейки матки. В частности, указанные типы рака могут представлять собой рак легкого или рак щитовидной железы. В частности, указанный рак может представлять собой немелкоклеточную карциному легкого или медуллярный рак щитовидной железы. Дополнительные примеры типов раковых

10 заболеваний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением соединений формул (I), (II) и (III) и способов, описанных в настоящем документе, включают острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), рак у подростков, адренокортикальную карциному, рак анального канала, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базально-клеточную карциному, рак

15 желчного протока, рак мочевого пузыря, рак костей, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак груди, бронхиальную опухоль, лимфому Беркитта, карциноидную опухоль, карциному неизвестной первичной локализации, опухоли сердца, рак шейки матки, раковые заболевания у детей, хордому, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), хронические

20 миелопролиферативные новообразования, новообразования по локализации (by site), новообразования, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак желчного протока, протоковую карциному *in situ*, эмбриональные опухоли, рак эндометрия, эпендимому, рак пищевода, эстезионейробластому, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль,

25 внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочного желчного протока, рак глаза, рак фаллопиевой трубы, фиброзную гистиоцитому кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), герминогенную опухоль, гестационную трофобластическую болезнь, глиому, опухоль из волосатых клеток, волосатоклеточный

30 лейкоз, рак головы и шеи, торакальные новообразования, новообразования головы и шеи, опухоль центральной нервной системы (ЦНС), первичную опухоль ЦНС, рак сердца, гепатоцеллюлярный рак, гистиоцитоз, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазную меланому, опухоли островковых клеток, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, саркому Капоши, рак почки, гистиоцитоз из клеток Лангерганса,

рак гортани, лейкоз, рак губы и полости рта, рак печени, рак легкого, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, остеокарциному, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи, срединную карциному, рак рта, синдромы множественной

5 эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз, миелодиспластические синдромы, миелодиспластические/миелопролиферативные новообразования, новообразования по локализации (by site), новообразования, миелогенный лейкоз, миелоидный лейкоз, множественную миелому, миелопролиферативные новообразования, рак носовой полости и околоносовых пазух, рак

10 носоглотки, нейробластому, неходжкинскую лимфому, немелкоклеточный рак легкого, новообразование в легком, легочный рак, легочные новообразования, новообразования дыхательных путей, бронхогенную карциному, новообразования в бронхах, рак полости рта, рак ротовой полости, рак губы, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух и носовой

15 полости, рак паращитовидной железы, рак полового члена, рак глотки, феохромоцитому, рак гипофиза, новообразование из плазматических клеток, плевропульмональную бластому, связанный с беременностью рак груди (pregnancy and breast cancer), первичную лимфому центральной нервной системы, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак прямой кишки, рак толстой кишки, новообразования толстой

20 кишки, почечно-клеточный рак, ретинобластому, рабдомиосаркому, рак слюнных желез, саркому, синдром Сезари, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак шеи, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак горла, тимому и карциному тимуса, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника,

25 карциному неизвестной первичной локализации, рак уретры, рак матки, саркому матки, рак влагалища, рак вульвы и опухоль Вильмса.

Примеры типов гематологических раковых заболеваний, которые могут быть подвергнуты лечению с применением соединений формул (I), (II) и (III) и способов, описанных в настоящем документе, включают лейкозы, лимфомы (неходжкинскую

30 лимфому), болезнь Ходжкина (также называемую лимфомой Ходжкина) и миелому, например острый лимфоцитарный лейкоз (ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), хронический миеломоноцитарный лейкоз (ХММЛ), хронический нейтрофильный лейкоз (ХНЛ), острый недифференцированный

лейкоз (ОНЛ), анапластическую крупноклеточную лимфому (АККЛ), пролимфоцитарный лейкоз (ПЛЛ), ювенильный миеломоноцитарный лейкоз (ЮММЛ), Т-клеточный ОЛЛ взрослых, ОМЛ с трехлинейной миелодисплазией (ОМЛ/ТМД, AML/TMDS), лейкоз смешанного происхождения (mixed lineage leukemia, MLL), миелодиспластические синдромы (МДС), миелопролиферативные нарушения (МПН) и множественную миелому (ММ). Дополнительные примеры гематологических раковых заболеваний включают миелопролиферативные нарушения (МПН), такие как истинная полицитемия (ИП), эссенциальная тромбоцитопения (ЭТ) и идиопатический первичный миелофиброз (IMF/IPF/PMF). В одном из вариантов реализации указанный гематологический рак (например, гематологический рак, который является раком, связанным с RET) представляет собой ОМЛ или ХММЛ.

Примеры типов раковых заболеваний в виде солидных опухолей, которые могут быть подвергнуты лечению с применением соединений формул (I), (II) и (III) и способов, описанных в настоящем документе, включают рак щитовидной железы (например, папиллярную карциному щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы), рак легкого (например, аденокарциному легкого, мелкоклеточную карциному легкого), рак поджелудочной железы, протоковую карциному поджелудочной железы, рак груди, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак предстательной железы, почечно-клеточную карциному, опухоли головы и шеи, нейробластому и меланому.

Соединение формул (I), (II) и (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли могут быть применены для получения лекарственного средства для лечения связанных с RET заболеваний или расстройств, таких как СРК или рак. Раковые заболевания, которые могут быть подвергнуты лечению с применением такого лекарственного средства, описаны в настоящем документе выше. Применение соединения формул (I), (II) или (III), описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей для получения лекарственного средства может также включать стадию проведения анализа *in vitro* с применением биологического образца, взятого у пациента, определения наличия дисрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них и введения терапевтически эффективного количества соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем документе, указанному пациенту, если присутствует дисрегуляция гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. В указанных применениях указанный биологический образец может представлять собой образец опухоли, и анализ указанного образца опухоли может быть проведен с применением способов, известных

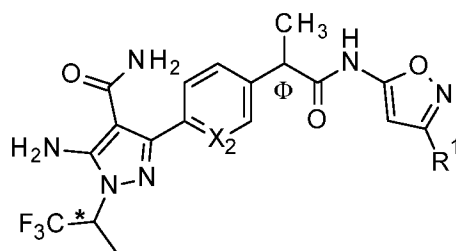
специалистам в данной области техники, таких как секвенирование генома/ДНК. Кроме того, в указанных применениях указанный образец может быть получен от пациента до первого введения соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем документе. В указанных применениях соединения формул (I), (II) и (III), описанного в настоящем

5 документе, терапия может быть основана на выборе пациента для лечения по наличию у него по меньшей мере одной дисрегуляции гена RET, киназы RET или экспрессии, или активности, или уровня любого из них. Кроме того, в указанных применениях соединения формул (I), (II) и (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли могут быть введены указанному пациенту в дозе от примерно 1 мг/кг до
10 200 мг/кг (поддиапазоны эффективных доз указаны в настоящем документе выше).

Соединения формул (I), (II) и (III), описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с помощью различных методик, известных в данной области техники, а также способов получения и примеров, описанных ниже. Конкретные стадии синтеза для каждого из описанных способов можно
15 комбинировать различным образом или применять в сочетании со стадиями из других схем для получения соединений формул (I), (II) и (III) или их фармацевтически приемлемых солей. Продукты каждой стадии на приведенных ниже схемах могут быть выделены с помощью традиционных способов, хорошо известных в данной области техники, включая экстракцию, выпаривание, осаждение, хроматографию, фильтрование,
20 растирание в порошок и кристаллизацию. Реагенты и исходные вещества легко доступны специалисту в данной области техники.

На следующих схемах в целях ясности некоторые стереохимические центры оставлены неуказанными, и некоторые заместители опущены, и это никоим образом не подразумевает ограничения замысла указанных схем. Кроме того, отдельные изомеры,
25 энантиомеры и диастереомеры могут быть отделены или разделены специалистом в данной области техники в любой удобный момент синтеза соединений согласно настоящему изобретению с помощью таких способов, как методы селективной кристаллизации или хиральная хроматография (см., например, J. Jacques, et al., «*Enantiomers, Racemates, and Resolutions*», John Wiley and Sons, Inc., 1981 и E.L. Eliel and
30 S.H. Wilen, «*Stereochemistry of Organic Compounds*», Wiley-Interscience, 1994). Например, следующая молекула имеет два хиральных центра, обозначенных буквой ϕ (как выше в формуле (I) ^{ϕ}) и звездочкой (*), чтобы показать второй хиральный центр. Существует четыре возможных изомера указанной молекулы, которые могут быть выделены без определения абсолютной стереохимии, то есть указанные пары диастереомеров могут

представлять собой RR, RS, SR и SS. В случаях, когда стереохимия не определена, молекулы могут быть дифференцированы по времени их удерживания на хиральной колонке.



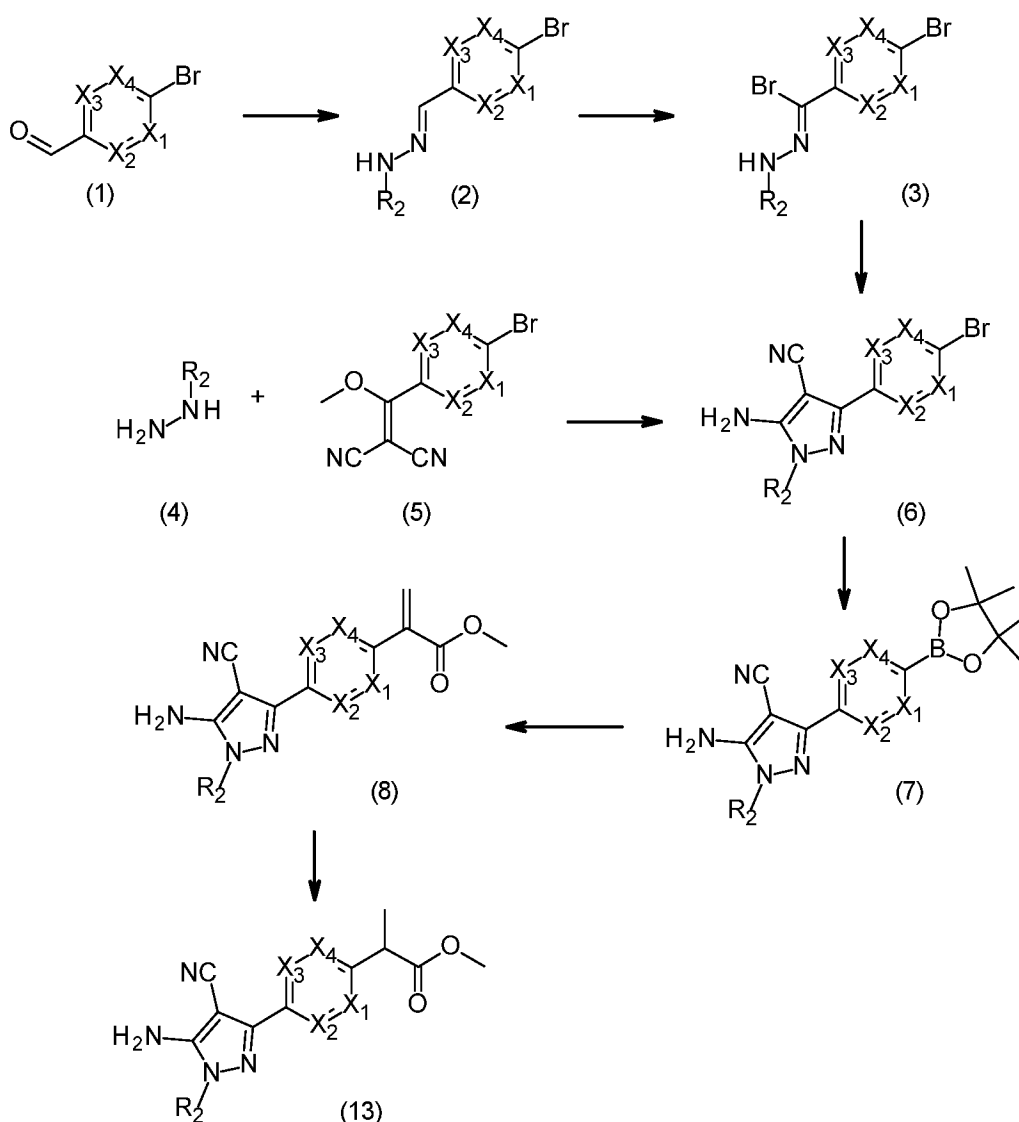
- 5 Например, обозначения «изомер 1» и «изомер 2» относятся к соединениям, которые элюируются в результате хиральной хроматографии первым и вторым, соответственно, в условиях, описанных в настоящем документе, и если хиральная хроматография начата на ранней стадии синтеза, то же обозначение применяется в отношении последующих промежуточных соединений и примеров. Аналогичным образом, когда также
- 10 присутствуют диастереомеры, применяются обозначения «диастереомер А» и «диастереомер В» в дополнение к обозначениям изомера 1 и изомера 2. Кроме того, промежуточные соединения, описанные на следующих схемах, могут содержать ряд азотзащитных групп. Вариативная защитная группа может быть одинаковой или
- 15 различной в каждом случае в зависимости от конкретных условий реакции и конкретных подлежащих выполнению преобразований. Условия введения и снятия защитных групп хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в источниках (см., например, «*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*», Fourth Edition, by Peter G.M. Wuts and Theodora W. Greene, John Wiley and Sons, Inc. 2007).

- Некоторые сокращения определяются следующим образом: «ACN» относится к ацетонитрилу; «АТФ» относится к аденозинтрифосфату; «БСА» относится к бычьему сывороточному альбумину; «n-BuLi» относится к n-бутиллитию; «ДХМ» относится к дихлорметану или метиленхлориду; «ДЭА» относится к диэтиламину; «DIPEA» относится к N,N-диизопропилэтиламину или N-этил-N-изопропилпропан-2-амину; «ДМА» относится к диметиламину; «ДМФА» относится к N,N-диметилформамиду; «ДМСО»
- 20 относится к диметилсульфоксиду; «ДТТ» относится к дитиотреиту; «Et₃N» относится к триэтиламину; «EtOAc» относится к этилацетату; «ee» относится к энантиомерному избытку; «Et₂O» относится к диэтиловому эфиру; «EtOH» относится к этанолу или этиловому спирту; «МК» относится к муравьиной кислоте; «GST» относится к глутатион-S-трансферазе; «НЕК» относится к почке эмбриона человека; «ч» («hr») или «ч» («hrs») относится к часу или часам; «HTRF» относится к гомогенной флуоресценции с
- 30

временным разрешением; «IgG» относится к иммуноглобулину G; «ИПС» относится к изопропиловому спирту или изопропанолу; «КОAc» относится к ацетату калия; «ЛДА» относится к диизопропиламиду лития; «MeOH» относится к метанолу или метиловому спирту; «MeTГФ» относится к 2-метилтетрагидрофурану; «мин» относится к минуте или минутам; «Mn(dpm)3» относится к трис[(3Z)-2,2,6,6-тетраметил-5-оксо-3-гептен-3-олату] марганца(3+); «MtBE» относится к метил-*трет*-бутиловому эфиру; «NaOAc» относится к ацетату натрия; «NBS» относится к N-бромсукцинимиду; «NMI» относится к 1-метилимидазолу или N-метилимидазолу; «PBS-T» относится к фосфатно-солевому буферному раствору + Твину-20 (Tween®20); «Pd(dppf)Cl₂» относится к [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладию (II); «ПЭ» относится к петролейному эфиру; «PhSiH₃» относится к фенилсилану; «к.т.» относится к комнатной температуре; «ТСНF» относится к тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфату; «*трет*-BuOH» относится к *трет*-бутиловому спирту; «ТСFН» относится к N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфату; «ТФУ» относится к трифторуксусной кислоте; «ТГФ» относится к тетрагидрофурану; и «ТЗР®» относится к ангидриду пропанфосфоновой кислоты, 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксиду или РРАСА; «t_(R)» относится ко времени удерживания, и «WT» относится к дикому типу.

На следующих схемах все заместители, если не указано иное, являются такими, как определено ранее. Указанные реагенты и исходные материалы легко доступны специалистам в данной области техники. Другие реагенты могут быть получены по стандартным методикам органической химии и химии гетероциклов, которые аналогичны синтезу известных структурно родственных соединений, и согласно способам, описанным в следующем разделе «Способы получения и примеры», включая новые способы. Промежуточные соединения и способы, применимые для синтеза соединений, описываемых формулой (I), предназначены для включения в настоящее описание.

Схема 1

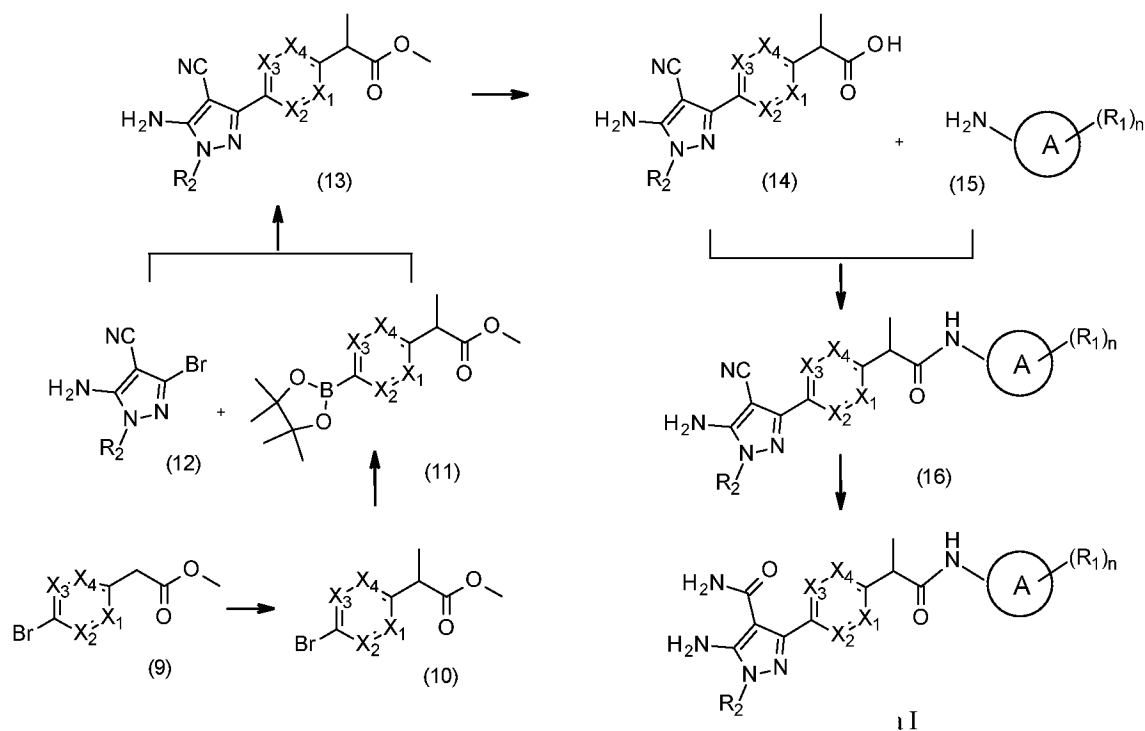


На схеме 1 показано получение соединений (13), которые можно использовать для
 5 получения соединений формул (I), (II) и (III). Специалисту в данной области известно, что
 ариловый альдегид (1) может подвергаться конденсации с алкилгидразином (4) с
 получением гидразона (2). Гидразон (2) может быть галогенирован с использованием
 реагентов, хорошо известных в данной области, с получением гидразоноилбромид (3).
 Аминопирозол (6) может быть образован путем конденсации гидразоноилбромид (3) с
 10 малонитрилом и последующего аннелирования. Аминопирозол (6) также может быть
 синтезирован путем взаимодействия соответствующим образом замещенного гидразина
 (4) с соответствующим динитрильным акцептором Михаэля (5). Боририрование
 арилбромид (6) в типичных условиях реакции Мияуры может дать эфир бороновой
 кислоты (7). Обработка эфира бороновой кислоты (7) подходящим металлическим

катализатором и галогенидом может привести к образованию α,β -ненасыщенного эфира (8). Восстановление олефина (8) может быть достигнуто в восстановительных условиях, таких как атмосфера водорода и подходящий металлический катализатор, предпочтительно Pd/C, для получения α -метилового эфира (13).

5

Схема 2



Формула I

10

На схеме 2 показано получение соединений формул (I), (II) и (III), как описано в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что альтернативный синтез α -метилового эфира (13) может быть осуществлен путем α -метилирования метилацетата (9) в типичных условиях алкилирования енолята с получением α -метилового эфира (10). В результате борилирования арилбромида (10) в условиях Мияуры может получаться боронат (11) по существу таким же образом, как описано для бораната (7) на Схеме 1. В результате обработки сложного эфира бороновой кислоты (11) подходящим бромпиразолом (12) и металлическим катализатором в условиях сочетания Сузуки может получиться α -метилвый эфир (13). Карбоновая кислота (14) может быть получена омылением сложного эфира (13) подходящим нуклеофильным основанием. Энантиомеры карбоновой кислоты (14) могут быть разделены с использованием методов хирального разделения, хорошо известных в данной области техники, или разделены на более поздней

20

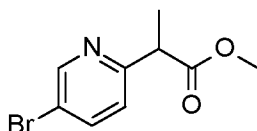
стадии синтеза. Карбоновая кислота (14) и первичный амин (15) могут быть соединены с использованием соответствующего реагента сочетания амида в условиях, подходящих для образования амидной связи, с получением (16). Нитрильная часть аминопиразола (16) может быть превращена в соединения формул (I), (II) и (III), как описано в настоящем документе, в различных условиях, таких как гидратация, катализируемая металлом, кислотный гидролиз и окисление. Энантиомеры могут быть разделены с использованием методов хирального разделения, хорошо известных в данной области техники, с получением соединений формул (I), (II) и (III), как описано в настоящем документе.

10

Примеры получения

Пример получения 1

Метил-2-(5-бром-2-пиридил)пропаноат

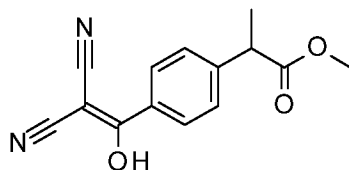


К метил-2-(5-бромпиридин-2-ил)ацетату (4,20 г, 17,5 ммоль) в ТГФ (84 мл) в атмосфере N_2 и при $-20\text{ }^{\circ}C$ добавляли 60% NaH (масса/масса) в минеральном масле (771 мг, 19,3 ммоль). Смесь перемешивали при $-20\text{ }^{\circ}C$, пока выделение газа не прекращалось. К реакционной смеси затем добавляли иодметан (4,4 мл, 70,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин при $-20\text{ }^{\circ}C$, после чего ее оставляли нагреваться до комнатной температуры. После 1 часа реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом. К остатку добавляли ДХМ (15 мл), H_2O (10 мл) и насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом EtOAc в ДХМ от 0 % до 20 %, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (3,16 г, 68,59%).

25

Пример получения 2

Метил-2-[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]пропаноат



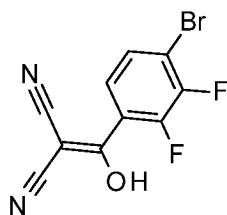
30

60% NaH (масса/масса) в минеральном масле (3,85 г, 96,091 ммоль) добавляли порциями к ТГФ (180 мл) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . К этой смеси

добавляли по каплям малонитрил (3,17 г, 48,046 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0-10 °С и смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К этой смеси добавляли по каплям метил-2-(4-хлоркарбонилфенил)пропаноат (13 г, неочищенное) в ТГФ (30 мл) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Полученную смесь применяли непосредственно без дополнительной очистки.

Пример получения 2а

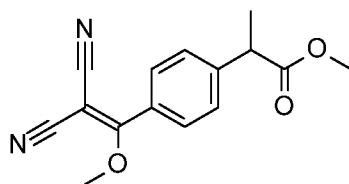
2-[(4-Бром-2,3-дифтор-фенил)-гидрокси-метилен]пропандинитрил



К перемешиваемой смеси NaH (1,68 г, 42,13 ммоль, 60%) в ТГФ (100 мл) добавляли малонитрил (1,53 г, 23,160 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере N₂. К указанной выше смеси добавляли 4-бром-2,3-дифторбензоил хлорид в ТГФ (10 мл) по каплям при 0 °С. Смесь перемешивали в течение additional 2 часа при комнатной температуре. Смесь применяли без дополнительной очистки.

Пример получения 3

Метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэтил-1-ен-1-ил)фенил]пропаноат

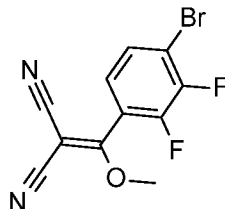


К неочищенному раствору метил-2-[4-(2,2-дициано-1-гидрокси-винил)фенил]пропаноата в ТГФ добавляли по каплям диметилсульфат (7,67 г, 60,810 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили H₂O (300 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x300 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (3x500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование гексанами/EtOAc (6:1-1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение

(5 г, 36,49% за 3 стадии) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО) δ 7,71 –7,62 (m, 2H), 7,59 –7,50 (m, 2H), 4,00 –3,93 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,44 (d, 3H).

Пример получения 3a

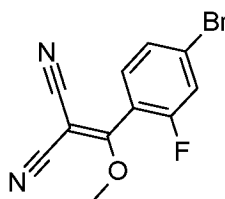
2-[(4-Бром-2,3-дифтор-фенил)-метокси-метилден]пропандинитрил



5 К неочищенному 2-[(4-бром-2,3-дифтор-фенил)-гидрокси-метилден]пропандинитрилу добавляли по каплям диметилсульфат (3,35 г, 26,56 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили H_2O при комнатной
10 температуре. Смесь экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (3:1-2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5,0 г, 75,5% за 3 стадии) в
15 виде твердого вещества светло-серого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,64-7,54 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 3,99 (d, 3H).

Пример получения 3b

2-[(4-Бром-2-фторфенил)(метокси)метилен]пропандинитрил

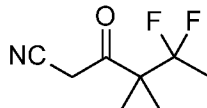


20 В раствор 2-(4-бром-2-фторбензоил)пропандинитрила (23,40 г, 87,62 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли диметилсульфат (13,26 г, 105,13 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере N_2 . Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc (200 мл) и разбавляли H_2O (200 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x200 мл) и
25 органический экстракт промывали солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом 5:1 до 3:1 ПЭ до

EtOAc, в результате чего получали указанный в заголовке продукт (23,5 г, 95,4%) в виде полутвердого вещества коричневого цвета. ЭР/МС m/z ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 265,0/267,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример получения 4

5,5-Дифтор-4,4-диметил-3-оксгексанинитрил



5

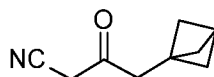
К перемешиваемой смеси LDA (20,81 мл, 41,62 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям добавляли ACN (1,82 г, 44,33 ммоль) в ТГФ при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Смесь перемешивали в течение 30 мин при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. К указанной выше смеси по каплям добавляли этил-3,3-дифтор-2,2-диметилбутаноат (5 г, 27,75 ммоль) в ТГФ при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ и смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщенного NH_4Cl (вод.) (30 мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и экстрагировали ПЭ (200 мл). Водную фазу подкисляли до $\text{pH} = 3$ посредством HCl (вод.) (1 н.) и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Экстракты EtOAc промывали насыщенным водным раствором NaCl (3x50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,9 г, 39,09%) в виде коричневого масла, которое применяли без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,79 (s, 2H), 1,63 (t, 3H), 1,34 (s, 6H).

10

15

Пример получения 5

4-(3-Бицикло[1,1.1]пентанил)-3-оксо-бутаннитрил



20

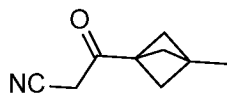
60% NaH (масса/масса) в минеральном масле (140 мг, 3,5 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору бензил-2-(3-бицикло[1,1.1]пентанил)ацетата (504 мг, 2,33 ммоль) и ACN (134 мкл, 2,56 ммоль) в ТГФ (8 мл, 0,3 М) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали и перемешивали при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 25 мин. Реакционную смесь гасили ледяной H_2O (10 мл), подкисляли до $\text{pH} = 5$ посредством HCl (с) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (350 мг).

25

30

Пример получения 5a

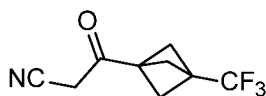
3-[3-Метилбицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-3-оксопропаненитрил



К ТГФ (5,00 мл) добавляли n-BuLi (1,71 мл, 4,28 ммоль, 2,5 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N₂. К смеси добавляли по каплям ACN (187,42 мг, 4,56 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 5 мин при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °С. К смеси добавляли по каплям метил-3-метилбицикло[1,1.1]пентан-1-карбоксилат (400,00 мг, 2,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH₄Cl (20 мл) при 0 °С. Смесь подкисляли до pH 4 посредством вод. HCl (1 н.) и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (360 мг, 84,5%) в виде жидкости коричневого цвета.

Пример получения 5b

3-Оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]пропаннитрил



n-BuLi (0,83 мл, 2,087 ммоль, 2,5 М в гексанах) добавляли к ТГФ (10 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. добавляли по каплям ACN (91,34 мг, 2,23 ммоль) в ТГФ (2 мл) в течение 2 мин при -78 °С в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78 °С. К реакционной смеси добавляли по каплям метил-3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-карбоксилат (270,00 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78 °С и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили путем добавления насыщенного NH₄Cl (вод., 20 мл), подкисляли до pH =4 посредством концентрированного HCl и экстрагировали ДХМ (3x50 мл).

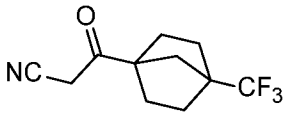
Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (290 мг) применяли без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,54 (s, 2H), 2,39 (s, 6H).

Следующее соединение в таблице 1 получали по существу так же, как описано для 3-оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]пропаннитрила, корректировка времени реакции для определения завершения реакции и условия очистки в зависимости

от ситуации. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, после чего добавляли карбоксилат. *n*-BuLi можно добавлять в гексаны или ТГФ.

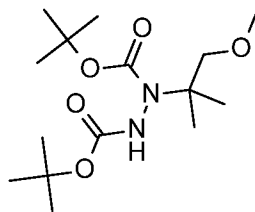
5

Таблица 1

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура
5с	3-Оксо-3-[4-(трифторметил)бицикло[2,2,1]гептан-1-ил]пропаннитрил	

Пример получения 6

трет-Бутил-N-(*трет*-бутоксикарбониламино)-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)карбамат



10

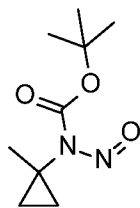
К перемешиваемому раствору $Mn(dpm)^3$ (60,31 мг, 0,100 ммоль) в IPA (20,00 мл) добавляли порциями 3-метокси-2-метил-проп-1-ен (860,00 мг, 9,984 ммоль), $PhSiH_3$ (1,08 г, 9,984 ммоль) и (E)-N-[(*трет*-бутоксикарбонил)имино](*трет*-бутоксиформамид (3,45 г, 14,98 ммоль) при 0 °C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 и концентрировали под вакуумом. H_2O (15 мл) добавляли, и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x30мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2x20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом ПЭ/EtOAc (10:1 до 7:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,8 г, 56,62%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3,38-3,32 (m, 5H), 1,49-1,46 (m, 24H).

15

20

Пример получения 7

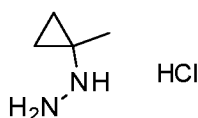
трет-Бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-нитрозо-карбамат



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-N-(1-метилциклопропил)карбамата (2,00 г, 11,68 ммоль) в ДХМ (20,00 мл) добавляли порциями *tert*-бутилнитрит (2,40 г, 23,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (25/1 до 20/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,3 г, 55,59%) в виде жидкости коричневого цвета. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 1,59 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 0,86-0,84 (m, 2H), 0,70-0,65 (m, 2H).

Пример получения 8

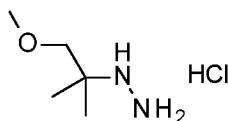
(1-Метилциклопропил)гидразин гидрохлорид



К перемешиваемому раствору *tert*-бутил-N-(1-метилциклопропил)-N-нитрозокарбамата (1,20 г, 5,99 ммоль) в 4 н. HCl (8,00 мл) добавляли порциями Zn (783,98 мг, 11,99 ммоль) при 0 °C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали H₂O (3x10 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (2 г, неочищенное) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 1,30 (s, 3H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,54-0,50 (m, 2H).

Пример получения 9

(1-Метокси-2-метилпропан-2-ил)гидразин гидрохлорид

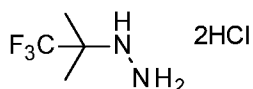


Раствор *tert*-бутил-N-(*tert*-бутоксикарбониламино)-N-(2-метокси-1,1-диметилэтил)карбамата (1,6 г, 5,00 ммоль) в HCl (газ) в 1,4-диоксане (15,00 мл) перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь

концентрировали под вакуумом и растирали Et₂O (3x10 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 52%) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО) δ 3,36 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,17 (s, 6H).

Пример получения 10

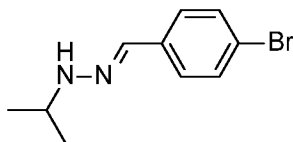
5 (1,1,1-Трифтор-2-метилпропан-2-ил)гидразин дигидрохлорид



К перемешиваемой смеси N'-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)бензогидразид (7,50 г) в H₂O (40,00 мл) добавляли HCl (с) (40,00 мл) порциями при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 80 °C в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали Et₂O (30 мл) и выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали Et₂O (3x30 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (4,0 г, 61%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ¹H ЯМР (d⁶-ДМСО) δ 9,55 (br, s, 2H), 5,60 (br, s, 3H), 1,34 (s, 6H).

Пример получения 11

N-[(E)-(4-Бромфенил)метиленамино]пропан-2-амин

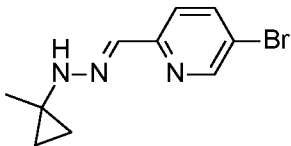
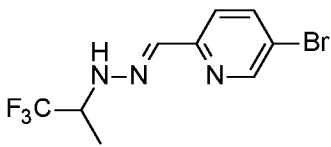


Раствор 4-бром-бензальдегида (100,00 г, 540,48 ммоль), изопропилгидразина гидрохлорида (65,75 г, 594,53 ммоль) и DIPEA (76,84 г, 594,53 ммоль) в ДМФА (500 мл) перемешивали в течение 3 часов при 80 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь применяли непосредственно без обработки или дополнительной очистки. ЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 241,1/243,1 [M+H]⁺.

Следующие соединения в таблице 1a получали по существу так же, как описано для N-[(E)-(4-бромфенил)метиленамино]пропан-2-амин, применяя подходящие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций.

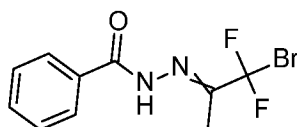
Таблица 1a

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
------------------	-------------------------	-----------	-------------------

12	5-Бром-2-[(1E)-[2-(1-метилциклопропил)гидразин-1-илиден]метил]пиридин		254,0, 256,0
13	5-Бром-2-[(1E)-[2-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)гидразин-1-илиден]метил]пиридин		295,9, 297,9

Пример получения 13a

N'-[(2Z/E)-1-бром-1,1-дифторпропан-2-илиден]бензогидразид

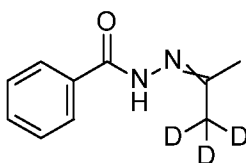


К неочищенному раствору 1-бром-1,1-дифтор-пропан-2-она (200 мл 3/1

- 5 Et₂O/толуола) добавляли бензогидразид (23,62 г) в запечатанной пробирке при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали 2 часа при 50 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали толуолом (3x100 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (28 г, 34%, за 2 стадии, чистота 62% on ¹H-
- 10 ЯМР) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример получения 13b

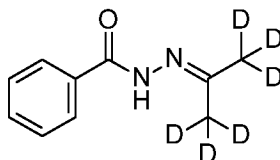
(Z/E)- N-[(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтилиден)амино]бензамид



- 15 К перемешиваемой смеси 1,1,1-тридейтеро-пропан-2-она (0,24 г, 3,93 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям бензогидразид (2,14 г, 15,71 ммоль, растворенный в ТГФ (10 мл)) при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при -78 °С. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали H₂O (2x50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в
- 20 заголовке соединение, которое применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 180,1 (M+H).

Пример получения 13c

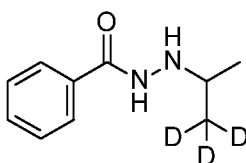
N-[[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этилиден]амино]бензамид



К перемешиваемому раствору бензогидразида (5,00 г, 36,723 ммоль) в MeOH (100,00 мл) добавляли по каплям 1,1,1,3,3,3-гексадейтеропропан-2-он (2,35 г, 36,723 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (5 г, 74,70%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 183,3 (M+H).

Пример получения 13d

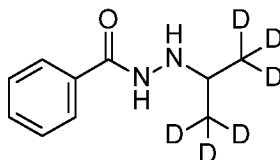
N'-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)бензогидразид



К перемешиваемой смеси (Z/E)- N-[(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтилиден)амино]бензамида (695 мг, 3,88 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли порциями NaBH₄ (293,40 мг, 7,76 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (30 мл), солевым раствором (30мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ:EtOAc (3:1~1:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 39,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 182,2 (M+H).

Пример получения 13e

N'-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]бензогидразид

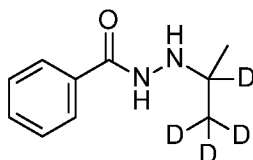


К перемешиваемому раствору N-[[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этилиден]амино]бензамида (2,00 г, 10,97 ммоль) в MeOH (30,00 мл) добавляли порциями NaBH₄ (0,81 г, 21,95 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакцию гасили H₂O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали H₂O (3x50 мл), сушили над

безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединения (1,9 г, 93,96%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 185,3 (M+H).

Пример получения 13f

5 N'-(1,2,2,2-Тетрадейтеро-1-метилэтил)бензогидразид



К перемешиваемой смеси (Z/E)- N-[(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтилиден)амино]бензамида (695,00 мг, 3,88 ммоль) в CD_3OD (5 мл) добавляли порциями NaBD_4 (326,15 мг, 7,77 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали H_2O (30 мл), соевым раствором (30мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ:EtOAc (3:1~1:3), в результате чего получали указанное в заголовке соединения (260 мг, 36,6%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 183,2 (M+H).

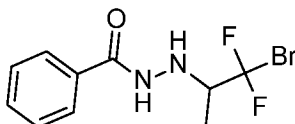
Следующее соединение в таблице 1b получали по существу так же, как описано для N'-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)бензогидразида, применяя подходящие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций. NaBD_4 может быть добавлен при комнатной температуре и могут быть применены без дополнительной очистки.

Таблица 1b

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
13g	N'-[1,2,2,2-Тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]бензогидразид		186,3

Пример получения 13h

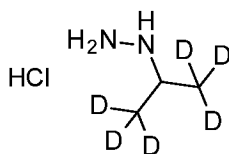
N'-(2-бром-2,2-дифтор-1-метилэтил)бензогидразид



К перемешиваемому раствору N'-[(2E)-1-бром-1,1-дифторпропан-2-илиден]бензогидразида (12 г, 41,22 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли по каплям NH_3 -ТГФ (82,45 мл, 82,45 ммоль, 1 М в ТГФ) при 0 °С в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Реакцию гасили путем добавления MeOH (5 мл) при 0 °С. Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (8/1 до 6/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (7 г, 57%) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,78-7,73 (m, 2H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,52-7,45 (m, 2H), 3,57-3,49(m, 1H), 1,45 (d, 3H).

Пример получения 13i

[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]гидразин.HCl



Смесь N'-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]бензогидразида (500 мг, 2,71 ммоль) в HCl (5,00 мл, конц.) перемешивали в течение ночи при 80 °С. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали Et_2O (3 мл). Полученный осадок фильтровали и остаток на фильтре промывали Et_2O (3x2 мл), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (180 мг, 56,88%) в виде твердого вещества белого цвета.

Следующие соединения в таблице 1с получали по существу так же, как описано для [2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]гидразина.HCl, применяя подходящие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций.

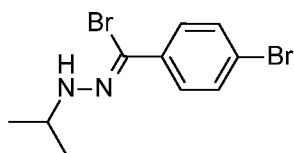
Таблица 1с

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура
13j	(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)гидразин.HCl	

13k	(1,2,2,2-Тетрадейтеро-1-метилэтил)гидразин.НCl	
13l	[1,2,2,2-Тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]гидразин.НCl	
13m	(1-Бром-1,1-дифторпропан-2-ил)гидразин.НCl	

Пример получения 14

(1Z)-4-Бром-N-изопропил-бензогидразоноилбромид



5 К N-[(E)-(4-бромфенил)метиленамино]пропан-2-амину добавляли по каплям NBS (106,04 г, 595,77 ммоль) в ДМФА и смесь перемешивали в течение 3 часов при 0 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь применяли непосредственно без обработки или дополнительной очистки.

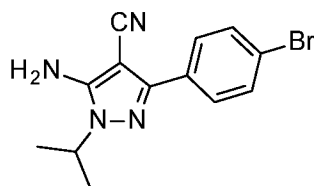
10 Следующие соединения в таблице 2 получали по существу так же, как описано для (1Z)-4-бром-N-изопропил-бензогидразоноилбромид, применяя подходящие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций.

Таблица 2

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
15	(Z)-5 Бром-N-(1-метилциклопропил)пиридин-2-карбогидразоноилбромид		333,9
16	(Z)-5-Бром-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиридин-2-карбогидразоноилбромид		373,9, 377,9

Пример получения 17

15 5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил



Раствор этоксида натрия (91,88 г, 1,351 моль) и пропандинитрила (39,24 г, 594,53 ммоль) в EtOH (400 мл) перемешивали в течение 1 часа при 0 °С в атмосфере N₂.

Добавляли к смеси неочищенный раствор (1Z)-4-бром-N-изопропил-

- 5 бензогидразоноилбромид. Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (3 л) и полученные выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали H₂O (3x200 мл) и твердое вещество сушили в сушильном шкафу при 50 °С, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (127 г, 73,7% за 3 стадии).
- 10 ЭР/МС (m/z) (⁷⁹Br/⁸¹Br 305/307 (M+H).

Следующие соединения в таблице 3 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-изопропилпиразол-4-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и условий очистки, если это необходимо. Неочищенную реакционную смесь

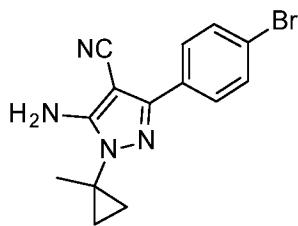
15 можно разбавить H₂O, экстрагировать EtOAc и очистить хроматографией в соответствующих условиях.

Таблица 3

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
18	5-Амино-3-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил		318,0, 320,0
19	5-Амино-3-(5-бромпиридин-2-ил)-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-4-карбонитрил		360,0, 362,0

Пример получения 20

- 20 5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил



(1-Метилциклопропил)гидразин гидрохлорид (1,63 г, 13,30 ммоль), ТГФ (20 мл), Et₃N (3,08 г, 30,41 ммоль) и 2-[(4-бромфенил)(метокси)метилен]пропандинитрил (1,00 г, 3,80 ммоль) добавляли совместно и перемешивали в течение 6 часов при 50 °С.

- 5 Полученную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (2×30 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: C18; ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), УФ 254 нм элюирование с градиентом 70% до 100% в течение 15 минут, в результате чего получали
- 10 указанное в заголовке соединения (375 мг, 31%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 317,0/319,0 [M+H]⁺.

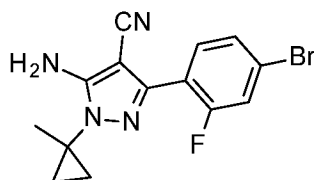
- Следующие соединения в таблице 3а получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты, регулируя время реакций для определения завершения
- 15 реакций. Et₃N может быть добавлен по каплям. Неочищенную реакционную смесь можно концентрировать до сухого состояния и очищать соответствующим образом.

Таблица 3а

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
20a	5-Амино-3-(4-бром-2,3-дифторфенил)-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил		528,0/526,0
20b	5-Амино-1-(1-бром-1,1-дифторпропан-2-ил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрил		418,9/420,9/422,9

Пример получения 20с

- 20 5-Амино-3-(4-бром-2-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил



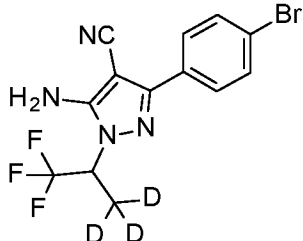
Раствор 2-[(4-бром-2-фторфенил)(метокси)метилен]пропандинитрила (1,50 г, 5,34 ммоль), (1-метилциклопропил)гидразина HCl (1,96 г, 15,99 ммоль) и Et₃N (2,70 г, 26,682 ммоль) в EtOH (20,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной

5 температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 67,09%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС m/z (⁷⁹Br/⁸¹Br) 335,1/337,1 [M+H]⁺.

10 Следующие соединения в таблице 3b получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-(4-бром-2-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и условий очистки, если это необходимо. Реакционную смесь можно перемешивать при 50 °C и гидразином может быть свободный амин, если он доступен.

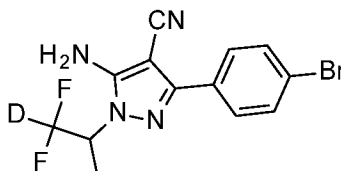
Таблица 3b

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
20d	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		316,3
20e	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		317,3
20f	5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиразол-4-карбонитрил		340,9/342,9

20g	5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбонитрил		360,1/362,1
-----	--	--	-------------

Пример получения 20h

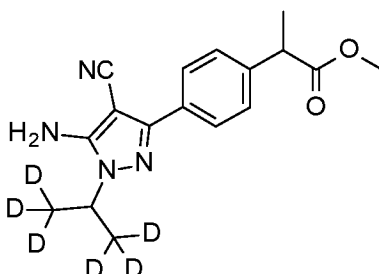
5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-4-карбонитрил



К перемешиваемому раствору 5-амино-1-(1-бром-1,1-дифторпропан-2-ил)-3-(4-бромфенил)пиразол-4-карбонитрила (300,00 мг, 0,71 ммоль, выпаривали совместно с 2хCD₃OD) в CD₃COOD (3,00 мл) добавляли порциями Zn (467,14 мг, 7,14 ммоль, выпаривали совместно с 2хCD₃OD) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили EtOAc. Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3х10 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (2:1-1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 40,92%) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-ДМСО) δ 7,79-7,65 (m, 4H), 7,00 (s, 2H), 4,93-4,68 (m, 1H), 1,48 (d, 3H).

Пример получения 20i

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропаноат



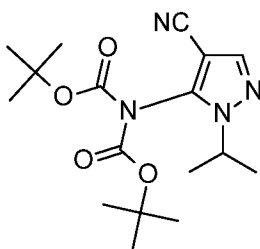
Раствор метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэтил-1-ен-1-ил)фенил]пропаноата (500 мг, 1,85 ммоль), [2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]гидразина.HCl (648 мг, 5,56 ммоль) и Et₃N (936 мг, 9,25 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3х50

мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (650 мг, неочищенное) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Неочищенный продукт применяли без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 319,40 ($M+H$).

5

Пример получения 21

трет-Бутил-N-*трет*-бутоксикарбонил-N-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамат



10

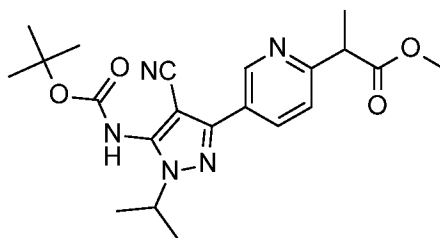
К перемешиваемому раствору 5-амино-1-изопропилпиразол-4-карбонитрила (13,58 г, 85,0 ммоль) в ТГФ (170 мл) последовательно добавляли N,N-диметилпиридин-4-амин (1,05 г, 8,50 ммоль), Et_3N (36 мл, 0,255 моль) и *трет*-бутоксикарбонил *трет*-бутил карбонат (40,81 г, 0,187 mol). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3x20 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом EtOAc в циклогексане от 2% до 30%, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (9,29 г, 31%) и вторую партию в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (4,86 г, 16%), что в совокупности дает 14,15 г, 47% выход.

15

20

Пример получения 22

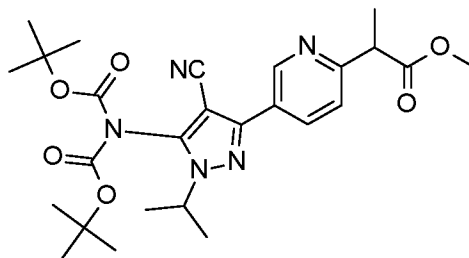
Метил-2-[5-[5-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноат



25

Пример получения 23

Метил-2-[5-[5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноат

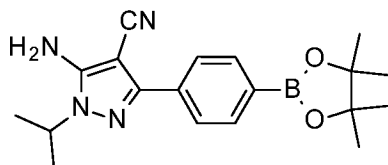


- 5 *трет*-Бутил-N-*трет*-бутоксикарбонил-N-(4-циано-2-изопропилпиразол-3-ил)карбамат (4,02 г, 11,5 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (2,39 г, 9,42 ммоль), ди-μ-метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридий (CAS# 12148-71-9) (1:2) (136 мг, 0,21 ммоль) и 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (112 мг, 0,41 ммоль) добавляли совместно под
- 10 вакуумом, добавляли ТГФ (11,60 мл) и реакцию сохраняли в атмосфере N₂. Смесь перемешивали и нагревали при 80 °С в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в смеси ДХМ/EtOAc 3:1 (10 мл), и этот раствор пропускали через слой силикагеля и промывали ДХМ/EtOAc
- 15 3:1 (2x10 мл). Фильтраты собирали, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом, в результате чего получали неочищенный остаток. К неочищенному материалу добавляли Cs₂CO₃ (8049 мг, 24,6 ммоль), метил-2-(5-бром-2-пиридил)пропаноат (2,00 г, 8,19 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ ДХМ (342 мг, 0,410 ммоль) и молекулярные сита 4Å (5 г). Реакционную смесь затем дегазировали посредством
- 20 вакуума/N₂ (3x) и нагревали 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой перлита и указанный слой перлита промывали ТГФ (3x60 мл). Органические растворы объединяли, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом. К остатку добавляли ДХМ (60 мл), H₂O (80 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO₃ (60 мл). Органический слой отделяли,
- 25 сушили над безводным Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и сушили под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом EtOAc в ДХМ от 0 % до 20 %, в результате чего получали указанное в заголовке соединение согласно Примеру получения 22 (2,47 г, 68,53%) и указанное в заголовке соединение согласно Примеру получения 23. Материал
- 30 согласно Примеру получения 23 дополнительно очищали посредством хроматографии на

силикагеле, элюирование с градиентом 10% до 80% EtOAc в циклогексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединения согласно Примеру получения 23.

Пример получения 24

5-Амино-1-изопропил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил

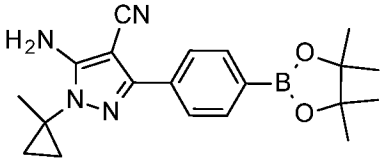
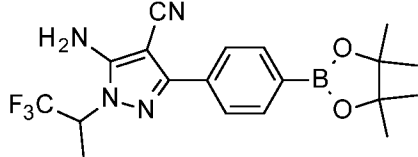
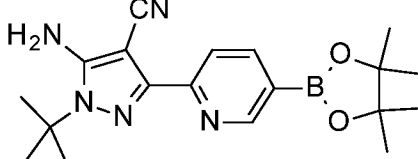
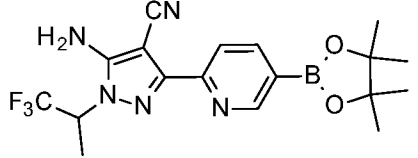
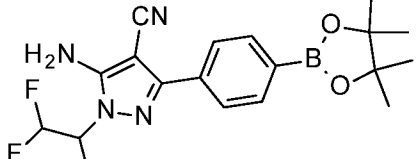
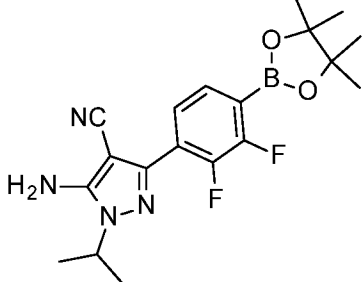
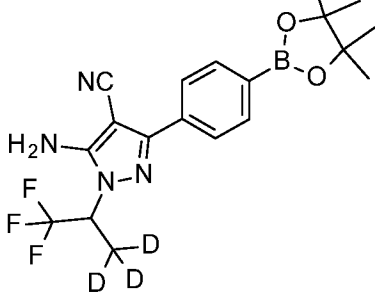


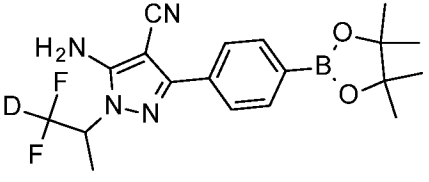
Смесь 5-амино-3-(4-бромфенил)-1-изопропилпиразол-4-карбонитрила (100 г, 327,68 ммоль), бис(пинаколато)диборона (91,53 г, 360,444 ммоль), KOAc (48,24 г, 491,52 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (11,99 г, 16,38 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) перемешивали в течение 6 часов при 80 °C в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, промывали EtOAc (3x100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (10:1-5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединения (100 г, 86,6%) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЭР/МС (m/z) 353,2 (M+H).

Следующие соединения в таблице 4 получали по существу так же, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрила, применяя соответствующие реагенты, регулируя время реакций для определения завершения реакций и корректируя условия очистки, если это необходимо. Материал также можно отфильтровать без предварительной обработки и применять без дополнительной очистки.

Таблица 4

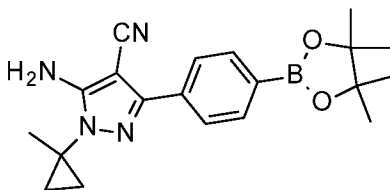
Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
25	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбонитрил		354,20

26	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил		365,2
27с	5-Амино-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-4-карбонитрил		407,2
28	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбонитрил		284,2
29	5-Амино-3-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-4-карбонитрил		326,2
29a	5-Амино-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил		389,1
29b	5-Амино-3-[2,3-дифтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбонитрил		
29с	5-Амино-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбонитрил		410,3

29e	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил		390,1
-----	--	--	-------

Альтернативный Пример получения 26

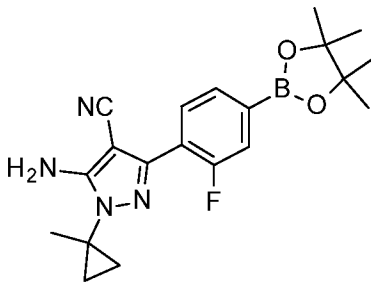
5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил



5 5-Амино-3-(4-бромфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил (350 мг, 1,10 ммоль), бис(пинаколато)диборон (560,41 мг, 2,21 ммоль), KOAc (325 мг, 3,31 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (121 мг, 0,17 ммоль.) добавляли совместно в диоксане (5,00 мл). Раствор перемешивали в течение 2 часов при 80 °С в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и применяли непосредственно без очистки. ЭР/МС (m/z) 365,2 (M+H).

10 Пример получения 29f

5-Амино-3-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрил

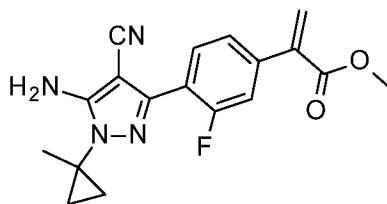


15 Раствор 5-амино-3-(4-бром-2-фторфенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрила (700 мг, 2,09 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (636,40 мг, 2,51 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (341,10 мг, 0,42 ммоль) и KOAc (614,89 мг, 6,26 ммоль) в диоксане (10,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 80 °С в атмосфере N₂. Раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и остаток на фильтре промывали 1,4-диоксаном (2x3 мл). Смесь применяли

20 непосредственно без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 383,3 (M+H).

Пример получения 29g

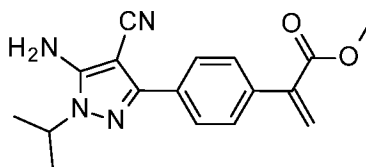
Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]проп-2-еноат



Раствор 5-амино-3-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбонитрила (980 мг, 2,56 ммоль), метил-2-(трифторметансульфонилокси)проп-2-еноата (1200,61 мг, 5,13 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (418,73 мг, 0,51 ммоль) и K₂CO₃ (708,65 мг, 5,128 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 10 мл) перемешивали в течение 1 часа при 80 °С в атмосфере N₂. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом 3:1 до 2:1 ПЭ:EtOAc, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (430 мг, 49,28%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 341,2 (M+H).

Пример получения 30

Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]проп-2-еноат

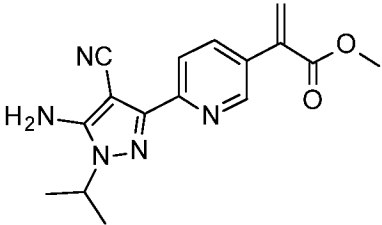
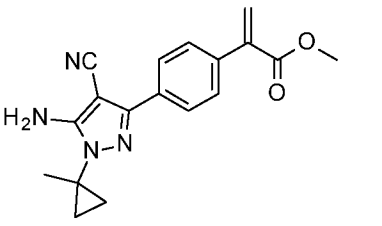
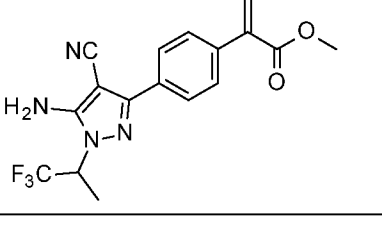
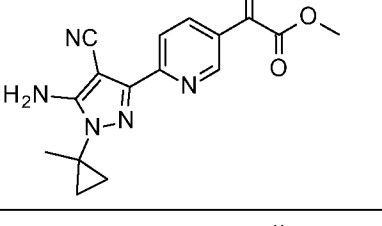
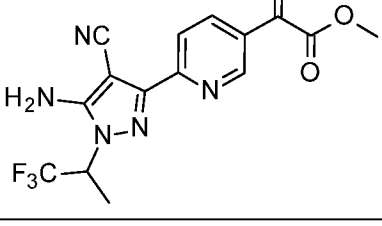


Смесь 5-амино-1-изопропил-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрила (100,00 г, 283,89 ммоль), метил-2-(трифторметансульфонилокси)проп-2-еноата (99,71 г, 425,83 ммоль), K₂CO₃ (117,71 г, 851,67 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (10,39 г, 14,19 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) и H₂O (250 мл) перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали EtOAc (3x100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3x500 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (3x200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (10:1-3:1), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение (43 г, 48,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z): 311,2 ($M+H$).

Следующие соединения в таблице 5 получали по существу так же, как описано для метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]проп-2-еноата, применяя подходящие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций. Температура варьируется в пределах 80-90 °С, и диоксан и H_2O могут быть применены в качестве растворителей.

Таблица 5

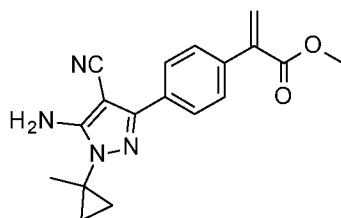
Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) ($M+H$)
31	Метил-2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]проп-2-еноат		312,10
32*	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат		323,1
33	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат		365,1
34	Метил-2-[6-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]проп-2-еноат		324,1
35	Метил-2-[6-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]проп-2-еноат		366,1

35a	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат		347,0
35b	Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]проп-2-еноат		347,2
35c	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридеутерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат		368,2
35d	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат		348,0

*Указанное в заголовке соединение очищали с помощью обращенной комбинированной хроматографии при следующих условиях: C18; ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), элюирование с градиентом 70% до 100% в течение 15 минут; УФ 254 нм.

Альтернативный Пример получения 32

5 Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат



5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]пиразол-4-карбонитрил (400 мг, 1,10 ммоль), метил-2-(трифторметансульфонилокси)проп-2-еноат (642,95 мг, 2,75 ммоль), K₂CO₃ (455 мг, 3,30 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (85 мг, 0,09 ммоль) добавляли совместно в диоксане (6,00 мл) и H₂O (1,50 мл). Раствор перемешивали в течение 2 часов при 80 °С. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (2×30мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу

отделяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной хроматографии при следующих условиях: C18; элюирование с градиентом ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280 мг, 78,5) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЭР/МС (m/z) 323,1 (M+H).

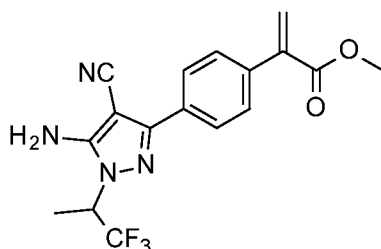
Пример получения 36

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 1

и

Пример получения 37

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 2

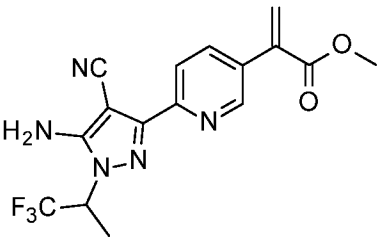
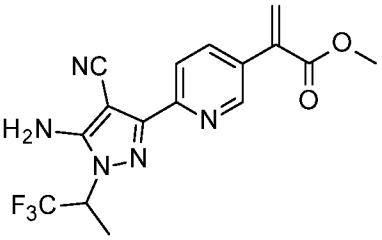
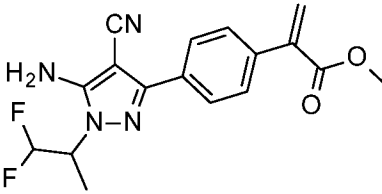
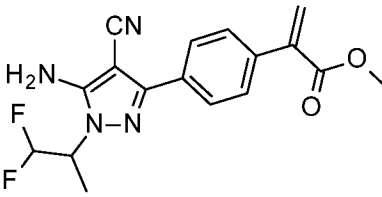
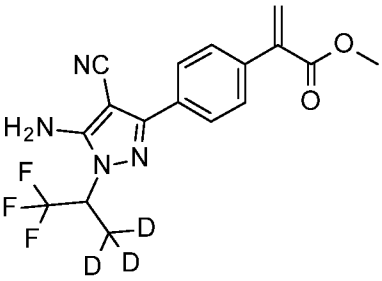
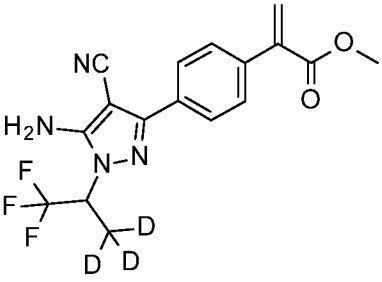
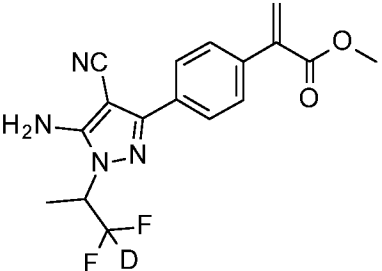


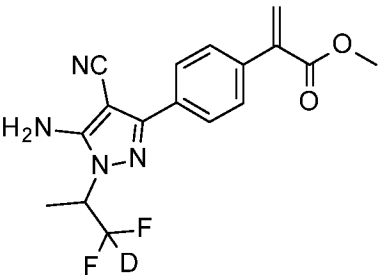
Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат (2,00 г) очищали с помощью Преп.-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: N—(R,R)-Whelk-O1 4,6*50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза А: подвижная фаза В: MeOH (0,1% DEA), со скоростью потока 2 мл/мин; элюирование 10% В, УФ 254 нм; t_(R) изомер 1 - 6,7 мин; t_(R) изомер 2 - 7,2; (700 мг, 35,0%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества желтого цвета и (700 мг, 35,0%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества желтого цвета.

Следующие соединения в таблице 6 получали по существу так же, как описано для метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноата, изомер 1 и метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноата, изомер 2, применяя соответствующие условия очистки.

Таблица 6

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	t _(R) , мин
------------------	-------------------------	-----------	------------------------

38	Метил-2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)проп-2-еноат, изомер 1		6,7
39	Метил-2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)проп-2-еноат, изомер 2		7,2
39a ¹	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 1		5
39b ¹	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1-дифторпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 2		7,4
39c ³	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 1		5,16
39d ³	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 2		7,65
39e ²	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 1		10,8

39f ²	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат, изомер 2		13,6
------------------	---	--	------

¹CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока: 20 мл/мин, УФ 234/274 нм

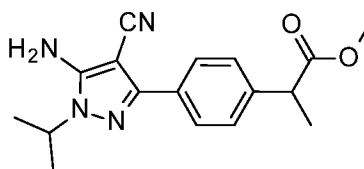
5 ²CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 10% EtOH в гексанах (0,5% 2 М NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин, 210/220 нм.

³ CHIRALPAK IH, 2,0*2,5 см, 5 мкм элюирование 40 % EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин, УФ 235,275.

10

Пример получения 40

Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропаноат



15 Смесь метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]проп-2-еноата (43,00 г, 138,55 ммоль) и 50% Pd/C (43,00 г) в MeOH (1 л) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь фильтровали (через диатомовую землю, если это необходимо) и остаток на фильтре промывали MeOH (300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (40 г, 92,4%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 313,2 (M+H).

20 Следующие соединения в таблице 7 получали по существу так же, как описано для метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропаноата, применяя соответствующие реагенты, применяя баллон с водородом, если это необходимо, применяя 10-50% Pd/C, и корректируя время реакций для определения завершения реакций. Продукты также могут быть очищены с помощью хроматографии на силикагеле, 25 элюирование системой растворителей, такой как ПЭ:EtOAc от 2:1 до 1:1.

Таблица 7

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
------------------	-------------------------	-----------	-------------------

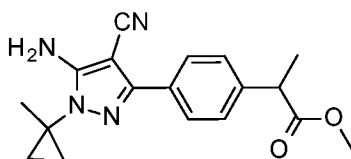
41	Метил-2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пропаноат		314,20
42	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		325,1
43	Метил-2-(4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаноат, изомер 1		367,2
44	Метил-2-(4-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаноат, изомер 2		367,3
45	Метил-2-[6-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]пропаноат		326,1
46	Метил-2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропаноат, изомер 1e		368,2
47	Метил-2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропаноат, изомер 2		368,1
47a ¹	Метил-2-(4-[5-амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаноат, изомер 1		349,1
47b ¹	Метил-2-(4-[5-амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаноат, изомер 2		349,2

47c	Метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]пропаноат		349,2
47d ¹	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропаноат, изомер 1		370,2
47e ¹	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропаноат, изомер 2		370,2
47f ¹	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат, изомер 1		350,1
47g	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат, изомер 2		350,15

¹Pd(OH)₂/C является катализатором и ДХМ является применяемым растворителем

Альтернативный Пример получения 42

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат



5 Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]проп-2-еноат (260 мг, 0,81 ммоль), MeOH (15,00 мл) и 50% Pd/C (275 мг) добавляли совместно.

Раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере H_2 .

Смесь фильтровали и раствор концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 91%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Неочищенный продукт применяли непосредственно без дополнительной очистки.

5 ЭР/МС (m/z) 325,1 (M+H).

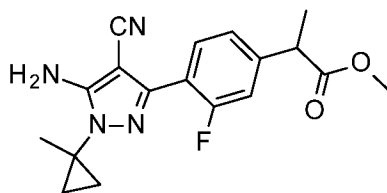
Альтернативный Пример получения 42

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат

К перемешиваемому раствору метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]пропаноата (4,00 г, 14,80 ммоль) и (1-метилциклопропил)гидразина гидрохлорида (1,81 г, 14,80 ммоль) в ТГФ (50,00 мл) добавляли по каплям Et_3N (7,49 г, 73,99 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °C в атмосфере N_2 . Смесь разбавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3x200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при 15 пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование гексанами/ $EtOAc$ (5:1-1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (3,8 г, 79,16%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 325,2 (M+H).

Пример получения 47h

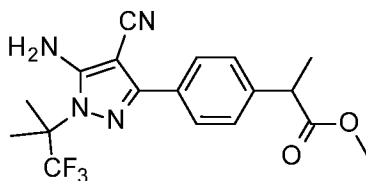
20 Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]пропаноат



К раствору метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]проп-2-еноат (410 мг, 1,21 ммоль) в $MeOH$ (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,64 г). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 часа с использованием 25 баллона с H_2 . Смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали $MeOH$ (3x50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (340 мг, 82,44%) в виде твердого вещества темно-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 343,2 (M+H).

30 Пример получения 48

Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат

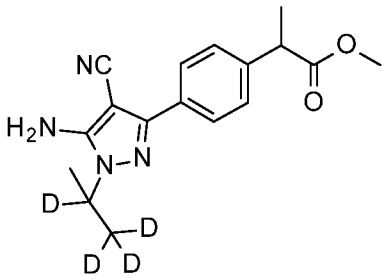
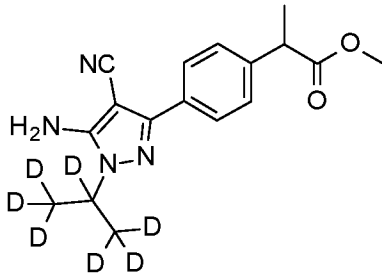


К перемешиваемой смеси метил-2-[4-(2,2-дициано-1-метоксиэт-1-ен-1-ил)фенил]пропаноата (400,00 мг, 1,48 ммоль) и (1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)гидразина дигидрохлорида (210,33 мг, 1,48 ммоль) в EtOH (5,00 мл) добавляли порциями Et₃N (449,25 мг, 4,44 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом ПЭ/EtOAc (2/1 до 1/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (270 мг, 47%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 381,2 (M+H).

Следующее соединение в таблице 8 получали по существу так же, как описано для метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноата, применяя соответствующие реагенты, регулируя время реакций для определения завершения реакций и корректируя условия очистки, если это необходимо. Реакционную смесь можно перемешивать при температуре от комнатной до 50 °С и применять без очистки.

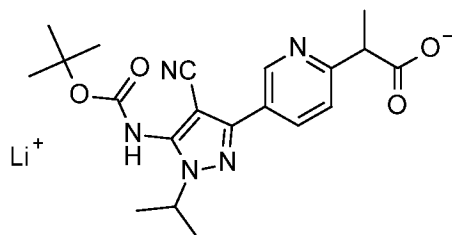
Таблица 8

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
49	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		357,1
49a	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		316,3

49b	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		317,3
49c	Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропаноат		320,1

Пример получения 50

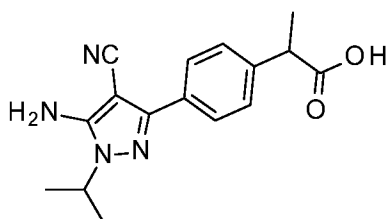
Литий 2-[5-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноат



- 5 Метил-2-[5-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноат (100 мг, 0,227 ммоль), метил-2-[5-[5-[бис(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноат (958 мг, 1,87 ммоль) добавляли совместно в MeOH (8,20 мл). LiOH (142 мг, 5,69 ммоль) сольбилизировали в H₂O (2,46 мл) и добавляли к смеси. Реакционную смесь
- 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (926 мг, 111,39%).

Пример получения 51

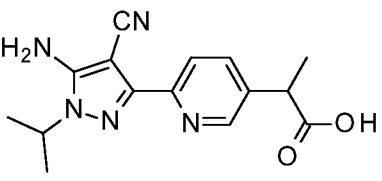
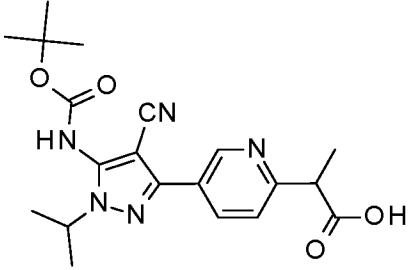
2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота



Смесь метил-2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропаноата (40,00 г, 128,05 ммоль) и NaOH (25,61 г, 640,26 ммоль) в MeOH (500 мл) и H₂O (500 мл) перемешивали в течение 5 часов при 50 °С. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли H₂O (500 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (2x300 мл). Водный слой подкисляли до pH 3-4 с помощью 6 н. HCl и полученные выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали H₂O (3x50 мл) и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединения (34 г, 89,0%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 299,2 (M+H).

Следующие соединения в таблице 9 получали по существу так же, как описано для 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты и перемешивания при комнатной температуре до завершения.

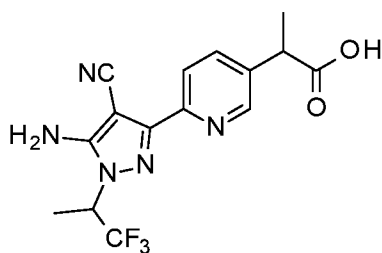
Таблица 9

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
52	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пропановая кислота		300,10
53 ¹	2-[5-[5-(<i>tert</i> -Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропановая кислота		

¹2 М NaOH применяли без дополнительной H₂O, после этого подкисляли бисульфатом калия, смесь охлаждали при 0 °С в течение 1 часа и указанное в заголовке соединения фильтровали, собирали, сушили, и применяли непосредственно без дополнительной очистки.

Пример получения 54

2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропановая кислота, изомер 1

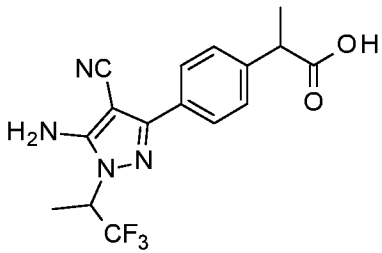
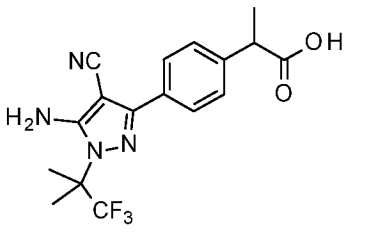
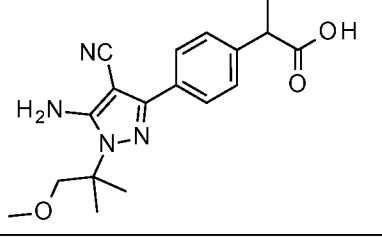
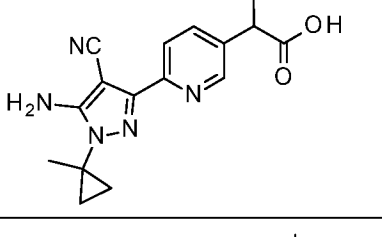
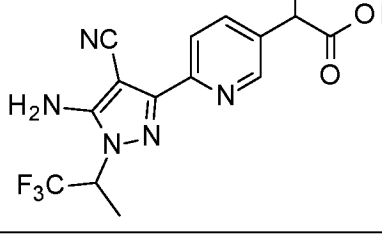
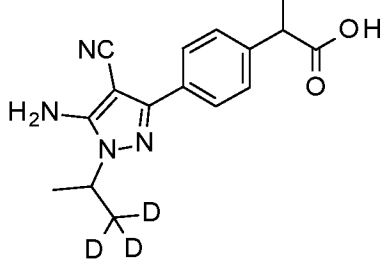
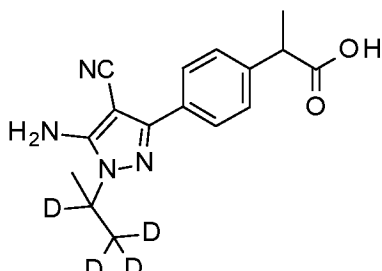


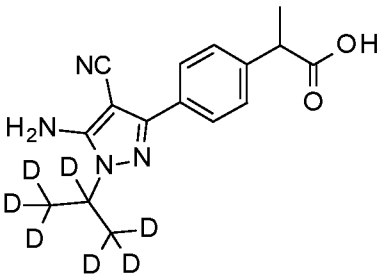
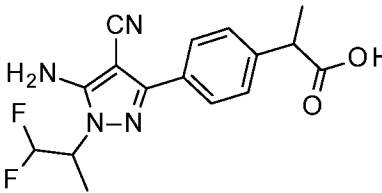
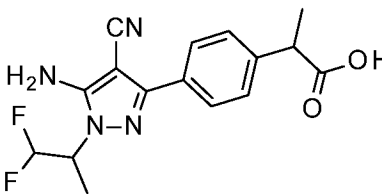
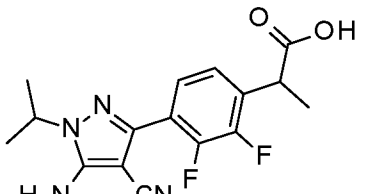
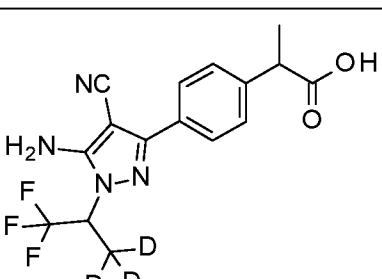
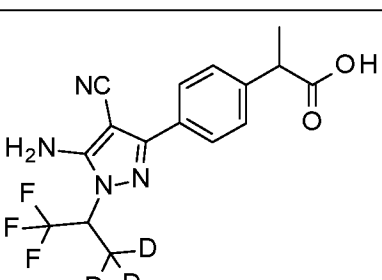
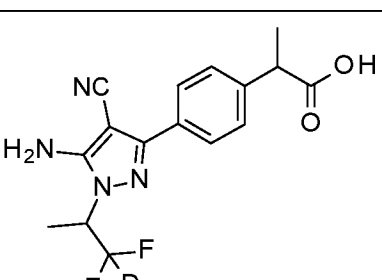
К перемешиваемому раствору метил-2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-
трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропаноата, изомер 2 (1,30 г, 3,53 ммоль)
в ТГФ (16,00 мл) и H₂O (4,00 мл) добавляли порциями LiOH (253,56 мг, 10,59 ммоль) при
5 комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 2
часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при
пониженном давлении, разбавляли H₂O (20 мл) и подкисляли до pH 3 посредством HCl (с).
Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические
экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2x100 мл), сушили над
10 безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в
результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 96%) в виде твердого
вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 353,9 (M+H).

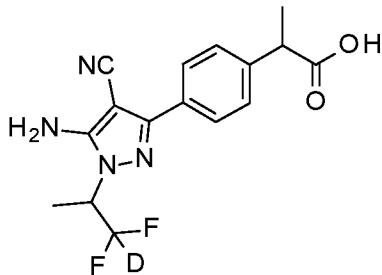
Следующие соединения в таблице 10 получали по существу так же, как описано
для 2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-
15 ил)пропановая кислота, изомер 1, применяя соответствующие реагенты при комнатной
температуре до 50 °C и корректируя время реакций для определения завершения реакций.
LiOH может быть добавлен порционно или в единичном количестве в зависимости от
масштаба реакции.

Таблица 10

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС (m/z) (M+H)
55	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропановая кислота, изомер 1		353,1

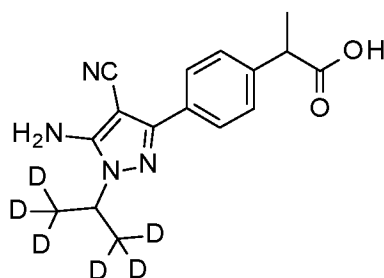
56	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропановая кислота, изомер 2		353,3
57	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота		367,0
58	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота		343,1
59	2-[6-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]пропановая кислота		312,1
60	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропановая кислота, изомер 2		354,0
60a	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота		302,2
60b	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота		303,3

60c	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота		306,2
60d	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаніс кислота, изомер 1		
60e	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)пропаніс кислота, изомер 2		335,1
60f	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]пропановая кислота		335,1
60g	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота, изомер 1		356,2
60h	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота, изомер 2		356,2
60i	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота, изомер 1		336,2

60j	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота, изомер 2		335,9
-----	---	--	-------

Пример получения 60k

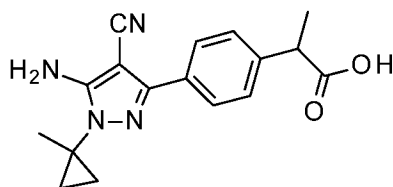
2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота



- 5 Раствор метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропаноата (630 мг, 1,98 ммоль) и LiOH (143 мг, 5,94 ммоль) в MeOH/H₂O (25 мл, 4:1) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Раствор экстрагировали EtOAc (2x5мл). Водный слой подкисляли с помощью HCl (2 М) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего
- 10 получали указанное в заголовке соединение (460 мг, неочищенное) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Продукт промывали Et₂O (10мл), применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 305,20 (M+H).

Пример получения 60l

- 15 2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропановая кислота



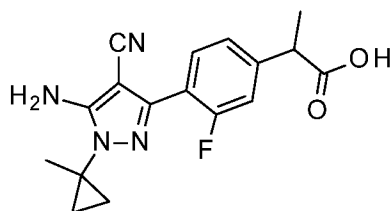
- Метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропаноат (220,00 мг, 0,68 ммоль), MeOH (2,00 мл), H₂O (2,00 мл) и NaOH (109 мг, 2,71 ммоль) добавляли совместно. Раствор перемешивали в течение 2 часов при 50 °C
- 20 и затем MeOH удаляли при пониженном давлении. pH смеси доводили до 4 с помощью 4 н. HCl и смесь экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические экстракты

промывали H₂O (2×15 мл), промывали солевым раствором (10 мл) и концентрировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (240 мг, 100% неочищенное) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Неочищенный продукт применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 311,2 (M+H).

5

Пример получения 60m

2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]пропановая кислота



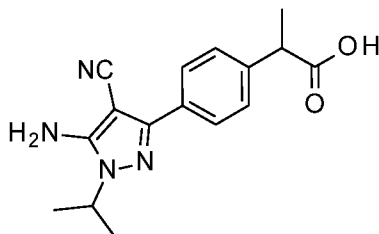
10 Раствор метил-2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]пропаноат (340 мг, 0,99 ммоль) и LiOH (118,91 мг, 4,96 ммоль) в ТГФ/H₂O (4:1, 5,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при 50 °С в атмосфере N₂. Раствор охлаждали до комнатной температуры и смесь подкисляли до pH=3 посредством HCl (вод. 1 н.). Смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2×20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄,
15 фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (280мг, 85,87%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 329,2 (M+H).

Пример получения 61

20 2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота, изомер 1
и

Пример получения 62

2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановую кислоту, изомер 2



25 2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановую кислоту (500 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка: (R,R)Whelk-O 1, 21,1*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гексаны (0,1% FA), подвижная фаза В: IPA; элюирование с градиентом 0-30% В в 17 мин при 20

мл/мин; УФ 254 нм; $t_{(R)}$ изомер 1 9,2 мин (209,6 мг, 41,2%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 299,1 ($M+H$), $t_{(R)}$ изомер 2 12 мин (206,8 мг, 41,03%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 299,1 ($M+H$).

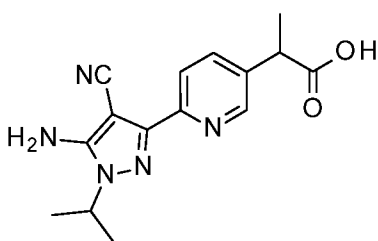
Пример получения 63

5 2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пропановая кислота,
изомер 1

и

Пример получения 64

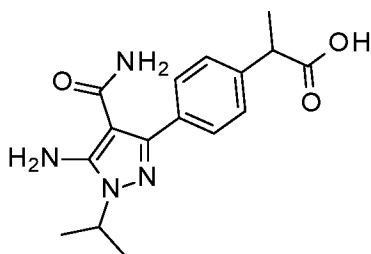
10 2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пропановая кислота,
изомер 2



2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]пропановую кислоту (290,00 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2,0*25 см L; подвижная фаза А: 15 гексаны (0,1% ТФУ), подвижная фаза В: IPA элюирование с градиентом 30%-0% В в 9,5 мин; скорость потока 20 мл/мин; УФ 230/254 нм, $t_{(R)}$ изомер 1 6,2 мин, (102,5 мг, 35,3%) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ; ЭР/МС (m/z) 300,1 ($M+H$), $t_{(R)}$ изомер 2 7,8 мин (104,8 мг, 36,1%) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ, ЭР/МС (m/z) 300,1 ($M+H$).

20 Пример получения 64а

2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота



Смесь 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты (1,00 г, 3,352 ммоль), NaOH (671 мг, 16,759 ммоль) и H₂O₂ (7,81 мл, 68,873 ммоль, 30%) в 25 EtOH (20,00 мл)/ДМСО (2,00 мл) перемешивали в течение ночи при 50 °С. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь разбавляли

H₂O (200 мл) и подкисляли до pH 3-4 с помощью 6 н. HCl. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали H₂O (2x10 мл). Твердое вещество очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O элюирование с градиентом 30% до 60% в течение 25 мин; детектор, УФ 220 нм и затем лиофилизировали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (670 мг, 62,5%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 317,2 (M+H).

Пример получения 64b

2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота, изомер

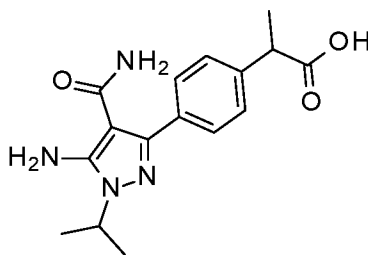
1

и

Пример получения 64с

2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота, изомер

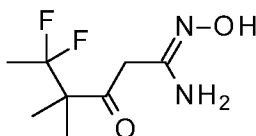
2



2-[4-(5-Амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота (280 мг) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRALPAK AD-H, 2,0*25 см; подвижная фаза А: гексаны (0,1% FA), подвижная фаза В: IPA; скорость потока: 20 мл/мин элюирование 15% В в 21 мин; УФ 210\254 нм; t_R) изомер 1 16 мин, (106,2 мг, 37,6%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 317,1 (M+H); t_R) изомер 2 19 мин, (94,96 мг, 33,3%, 98,3% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 317,1 (M+H).

Пример получения 65

(Z/E)-5,5-Дифтор-N'-гидрокси-4,4-диметил-3-оксогексанимидамид



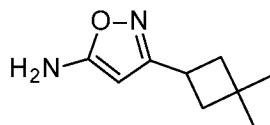
Раствор 5,5-дифтор-4,4-диметил-3-оксогексаннитрила (1,50 г, 8,56 ммоль), NaHCO₃ (1,80 г, 21,427 ммоль) и бис(гидроксиламмония); сульфата (1,69 г, 10,30 ммоль) в H₂O

(27,00 мл) и MeOH (3,00 мл) перемешивали в течение ночи при 65 °С в атмосфере N₂.

Смесь применяли непосредственно без дополнительной очистки. ЭР/МС m/z 209,2 (M+H).

Пример получения 66

3-(3,3-Диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-амин



5

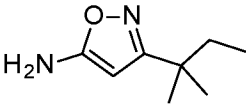
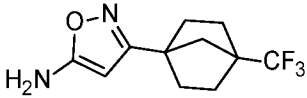
Раствор 3-(3,3-диметилциклобутил)-3-оксопропаненитрила (1,50 г, 9,92 ммоль), NH₂OH.HCl (0,76 г, 10,94 ммоль) и NaOH (0,79 г, 19,84 ммоль) в H₂O (15,00 мл)

перемешивали в течение 2 часов при 100 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем

10 фильтрации и промывали H₂O (3x30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,5 г, 90,97%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 167,3 (M+H).

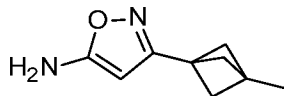
Следующее соединение в таблице 11 получали по существу так же, как описано для 3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-амин, применяя соответствующие реагенты и корректируя время реакций для определения завершения реакций. Основание может
15 быть добавлено порциями и реакционную смесь можно экстрагировать ДХМ или фильтровать соответствующим образом.

Таблица 11

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ или ЭР/МС m/z (M+H)
67	3-(2-Метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-5-амин		5,01 (s, 1H), 4,35 (br, s, 2H), 1,60(q, 2H), 1,25 (s, 6H), 0,83 (t, 3H)
67a	3-(4-(Трифторметил)бицикло[2,2.1]гептан-1-ил)изоксазол-5-амин		247,1

Пример получения 67b

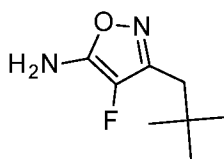
3-(3-Метил-1-бицикло[1,1.1]пентанил)изоксазол-5-амин



К перемешиваемой смеси 3-[3-метилбицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-3-
5 оксопропаненитрила (350,00 мг, 2,41 ммоль) и гидроксиламина HCl (183,83 мг, 2,65
ммоль) в H₂O (8,00 мл) добавляли NaOH (192,38 мг, 4,81 ммоль) порциями при комнатной
температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 100 °C в
атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Выпавшие в осадок
твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали H₂O (3x20 мл), в результате
10 чего получали указанное в заголовке соединение (300 мг, 77,9%) в виде твердого вещества
светло-желтого цвета. ЭР/МС m/z (M+H) 165,1.

Пример получения 67с

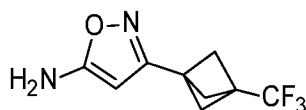
3-(2,2-Диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-амин



15 Раствор 3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амина (5,00 г, 32,42 ммоль) и
Selectfluor™ (13,78 г, 38,90 ммоль) в MeOH (100 мл, 780,04 ммоль) перемешивали в
течение 30 минут при 50 °C в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной
температуры, разбавляли H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3x100мл). Органический
экстракт сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении.
20 Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (ПЭ:EtOAc
=10:1 до 5:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,55 г, 27,7%)
в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC-МС: (ES+H, m/z):[M+H]⁺=173,10

Пример получения 67d

3-(3-(Трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин

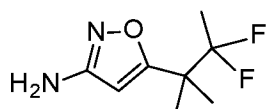


25 Смесь 3-оксо-3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]пропаннитрила
(280,00 мг, 1,38 ммоль), гидроксиламина HCl (105,35 мг, 1,52 ммоль) и H₂O (10 мл)
добавляли NaOH (110,25 мг, 2,76 ммоль) порциями при комнатной температуре в
атмосфере N₂. Полученную смесь нагревали 100 °C в течение 1 ч. Смеси давали остыть до

комнатной температуры и экстрагировали ДХМ (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растирали Et₂O (10 мл). Полученные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали Et₂O, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (220 мг, 73%). ЭР/МС m/z (M+H) 219,2.

Пример получения 68

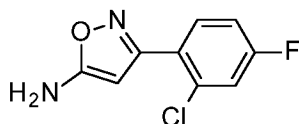
5-(3,3-Дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-амин



10 Неочищенный раствор (Z)-5,5-дифтор-N'-гидрокси-4,4-диметил-3-оксогексанимида подкисляли до pH = 1 посредством HCl (с) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 100 °C в атмосфере N₂. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих
15 условиях: Колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O элюирование с градиентом 30% до 50% в 20 мин; УФ 220 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 14%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 191,2 (M+H).

Пример получения 69

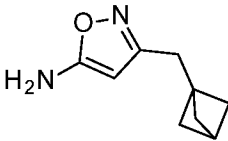
3-(2-Хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-амин



20 К неочищенной смеси 3-(2-хлор-4-фторфенил)-3,2-оксопропаненитрила (2,8 г, 14. ммоль) добавляли NH₂OH.HCl (0,98 г, 14,17 ммоль), KOAc (2,09 г, 21,30 ммоль) и 1,4-диоксан (30,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. Смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли H₂O (30 мл) и EtOAc (30 мл).
25 Смесь экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом ПЭ/EtOAc (9:1-2:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 39,83%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z)
30 (³⁵Cl/³⁷Cl) 213,0/215,0 (M+H).

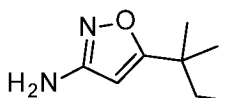
Следующее соединение в таблице 12 получали по существу так же, как описано для 3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-амин, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и условия очистки соответствующим образом. Температура реакции может варьироваться от примерно 70 °С до 100 °С. NaOAc может замещать KOAc и EtOH может замещать 1,4-диоксан.

Таблица 12

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
70	3-(3-Бицикло[1,1.1]пентанилметил)изоксазол-5-амин		165,1

Пример получения 71

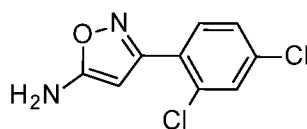
5-(2-Метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-амин



К перемешиваемой смеси 4,4-диметил-3-оксогексаннитрила (3,00 г, 21,55 ммоль) и гидроксиламина сульфата (3,89 г, 23,71 ммоль) в MeOH (5,00 мл) и H₂O (45 мл) добавляли порциями NaHCO₃ (4,53 г, 53,88 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 65 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь подкисляли до pH 1 посредством HCl (с) и перемешивали в течение 20 мин при 130 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и рН доводили до 8 с помощью NaOH. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (2x200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью комбинированной флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: Колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), элюирование с градиентом 30% до 40% в течение 10 мин; УФ 220 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (1,2 г, 36%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 5,53 (s, 1H), 1,66 (q, 2H), 1,27 (s, 6H), 0,82 (t, 3H).

Пример получения 72

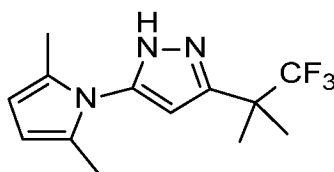
3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-амин



Раствор $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (535,66 мг, 7,71 ммоль) и KOAc (756,53 мг, 7,71 ммоль) в MeOH (10,00 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере N_2 . К смеси добавляли 3-(2,4-дихлорфенил)-3-оксoproпаненитрил (550,00 мг, 2,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (3x20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли H_2O (30 мл) и выпавшие в осадок твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали H_2O (3x20 мл) и сушили при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 35,0%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС m/z ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 229,0/231,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример получения 72a

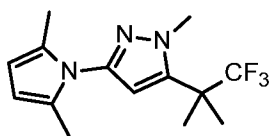
5-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол



Раствор 3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-5-амин (500,0 мг, 2,59 ммоль), гексан-2,5-диона (886,3 мг, 7,77 ммоль) и HOAc (15,5 мг, 0,26 ммоль) в толуоле (10,00 мл) перемешивали в течение 2 часа при 100 °C в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии, элюирование со следующими условиями: Колонка, C_{18} gel, элюирование с градиентом 30% до 50% ACN в H_2O (0,1% FA) в течение 10 мин; УФ 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (610 мг, 87%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС m/z ($\text{M}+\text{H}$) 272,1.

Пример получения 72b

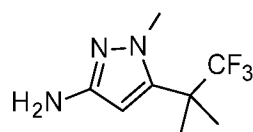
3-(2,5-Диметил-1H-пиррол-1-ил)-1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол



Раствор 5-(2,5-диметил-1Н-пиррол-1-ил)-3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразола (500,0 мг, 1,84 ммоль), MeI (1046,4 мг, 7,37 ммоль) и K₂CO₃ (509,4 мг, 3,69 ммоль) в ACN (10,00 мл) перемешивали в течение 4 часа при 80 °С в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ТСХ, элюирование 5:1 ПЭ/EtOAc, 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС m/z (M+H) 286,2.

Пример получения 72с

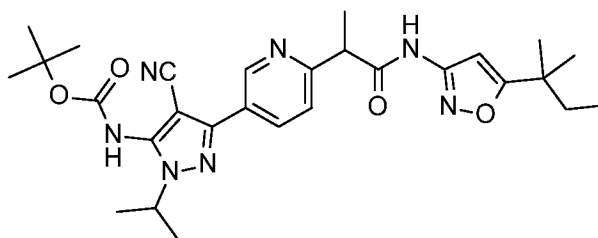
1-Метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-амин



Раствор KOH (53,1 мг, 0,95 ммоль) в EtOH (1,00 мл) и H₂O (1,00 мл) добавляли к раствору гидроксиламина HCl (131,5 мг, 1,89 ммоль) в EtOH (2,00 мл). Добавляли 3-(2,5-Диметил-1Н-пиррол-1-ил)-1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол (90,0 мг, 0,32 ммоль) и смесь перемешивали в течение 4 часов при 100 °С в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18 gel, элюирование с градиентом 10% до 30% ACN в H₂O (0,1% FA) в течение 10 мин; УФ 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (45 мг, 68%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС m/z (M+H) 208,1.

Пример получения 73

трет-Бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат



К суспензии литий 2-[5-[5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропаноата (300 мг, 0,740 ммоль) в пиридине (1,85 мл) в атмосфере N₂ добавляли MeTГФ (1,85 мл), 5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-амин (171 мг, 1,11 ммоль), затем ТЗР® раствор в MeTГФ (50%, 1413 мг, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем вливали в насыщенный водный раствор NH₄Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc (2х).

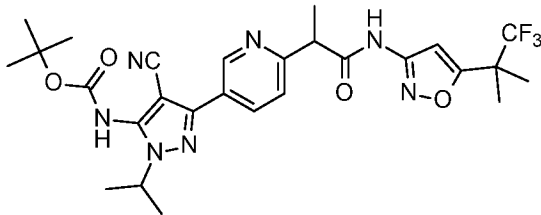
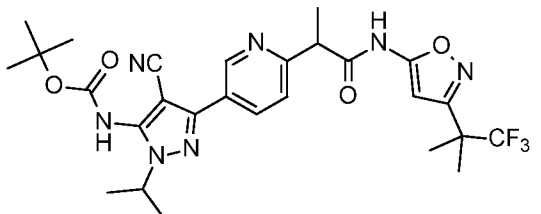
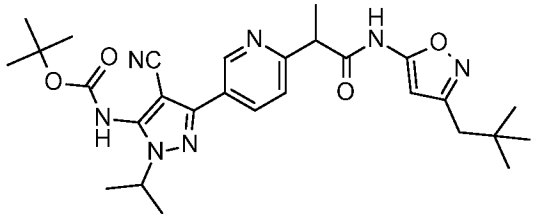
Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

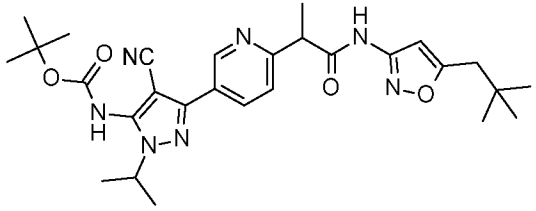
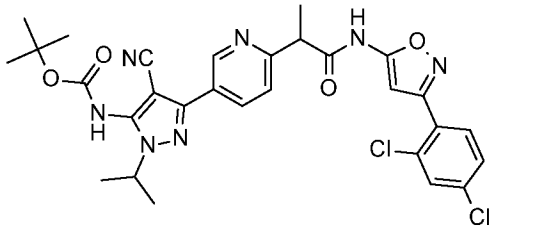
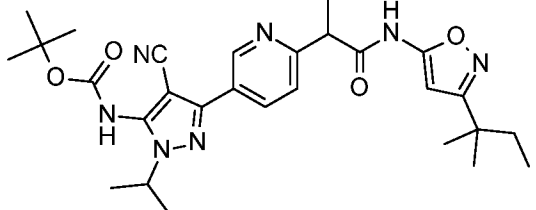
Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом ацетон в ДХМ от 1 до 10%, в результате чего получали

5 указанное в заголовке соединения (181,3 мг, 43%). ¹H ЯМР (d⁶-ДМСО) δ 11,17 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,58 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,16 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 1,61 (q, J = 7,5 Гц, 2H), 1,50 (d, J = 8,4 Гц, 13H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 7H), 1,24 (s, 7H), 1,08 (s, 1H), 0,73 (t, J = 7,5 Гц, 3H).

10 Следующие соединения в таблице 13 получали по существу так же, как описано для *трет*-бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамата, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки.

Таблица 13

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
74	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамат		576
75	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-5-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамат		a
76	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		b

77	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		536
78	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		c
79	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-циано-5-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		

^a1H ЯМР (400 МГц, d⁶-ДМСО) δ 8,95–8,90 (m, 1H), 8,58 (dd, J = 5,8, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,39 (ddd, J = 7,6, 4,3, 1,5 Гц, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,58 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,17 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,55–1,46 (m, 20H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 8H).

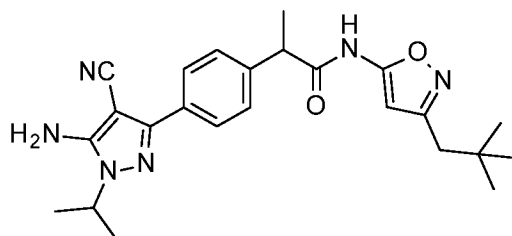
^b1H ЯМР (400 МГц, d⁶-ДМСО) δ 11,76 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,17 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,58 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,15 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 2,45 (s, 2H), 1,52–1,49 (m, 12H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 0,93 (s, 9H).

^c2-[5-[5-(*трет*-Бутоксикарбониламино)-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил]-2-пиридил]пропановую кислоту применяли вместо соли лития

10

Пример получения 80

2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид



К смеси 3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амин (62 мг, 0,402 ммоль), 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты (120 мг, 0,402 ммоль) и NMI (99 мг, 1,206 ммоль) в ACN (5,00 мл) добавляли TCFH (338 мг, 1,206

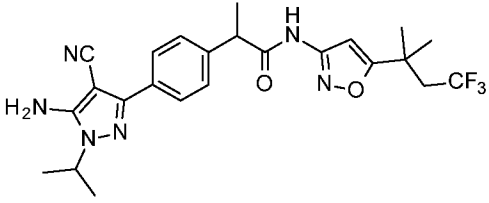
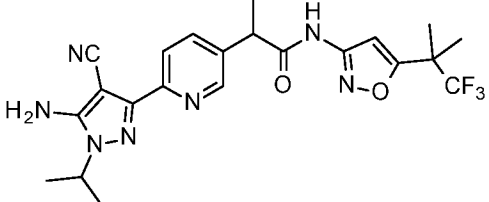
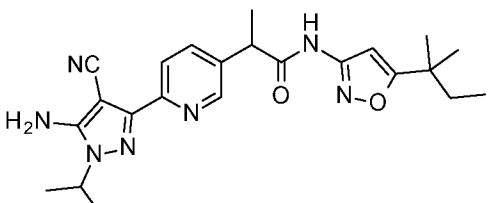
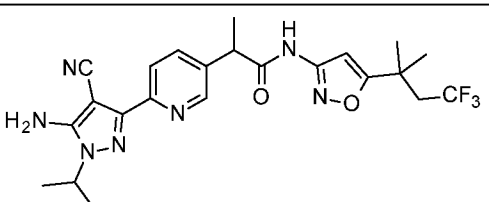
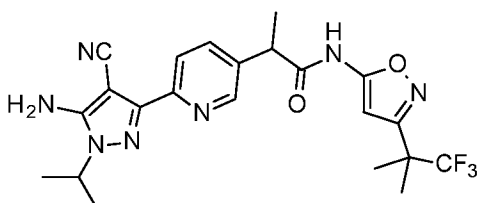
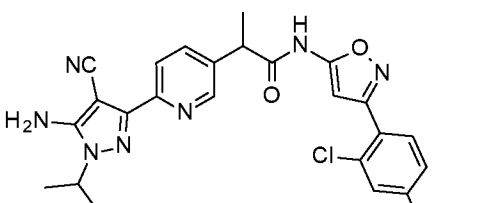
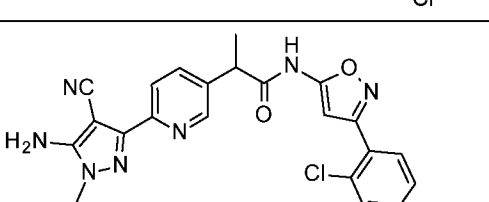
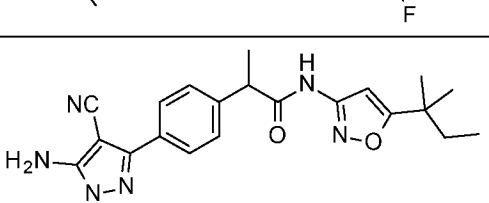
15

ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 часов в атмосфере N₂ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% NH₄CO₃) и элюирование с градиентом 0% до 50% в течение 25 мин; УФ 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 74,41%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 435,2 (M+H).

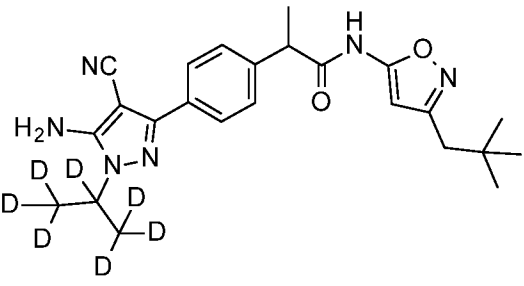
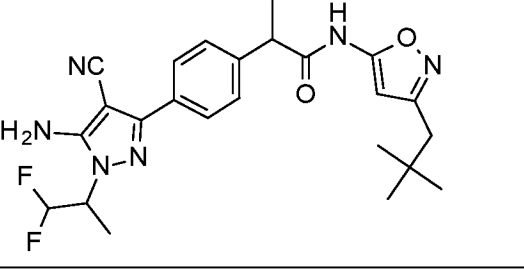
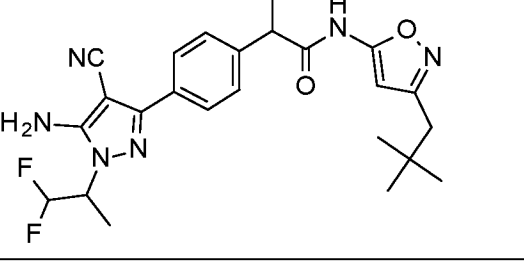
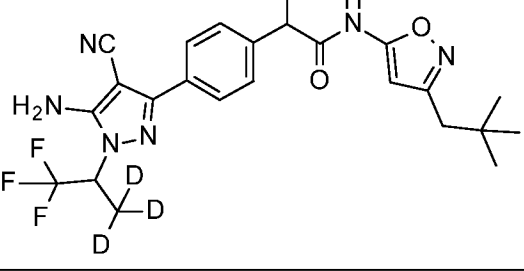
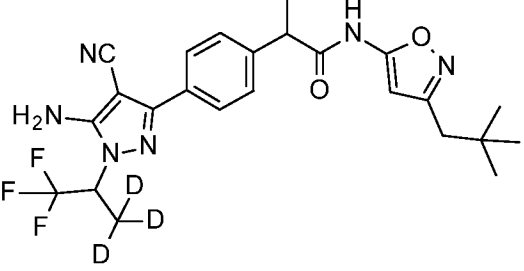
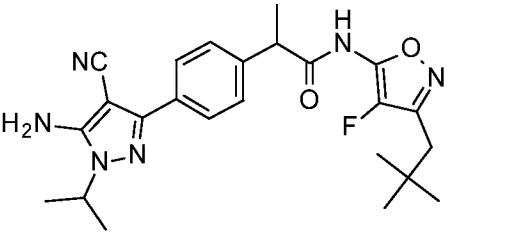
Следующие соединения в таблице 14 получали по существу так же, как описано для 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и условий очистки в зависимости от ситуации. Температура реакции может варьироваться от примерно 50 °С до 80 °С.

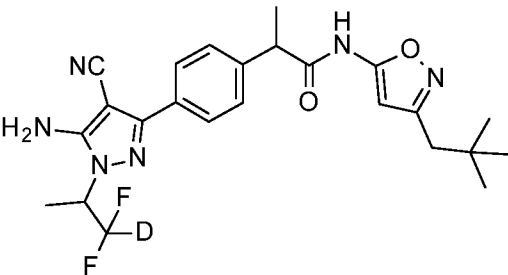
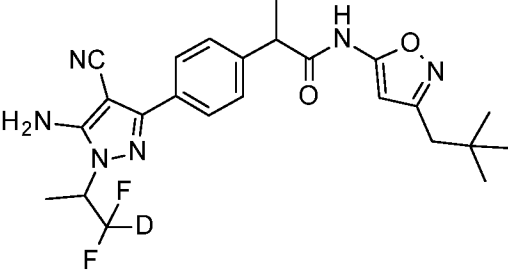
Таблица 14

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
81	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида		436,4
82	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида		477,3
83	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, изомер 2		489,1
84	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида		503,3

85	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропенамид		489,2
86	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропенамид		476,2
87	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамида		436,2
88*	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропенамид		490,2
89*	2-(6-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)изоксазол-5-ил)пропенамид		476,2
90	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропенамид		510,3, 512,3
91	2-(6-(5-Амино-4-циано-1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-N-(3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)пропенамид		494,1. 496,1
92	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамида		435,2

93	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропенамид		509,2, 511,2
94	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-(5-трет-бутил-1,2-тиазол-3-ил)пропенамид		437,3
95	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамида		419,2
96	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида		419,2
96a	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамида		438,3
96b	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамида		441,4
96c	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамида		439,3

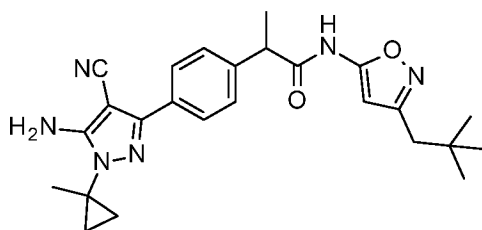
96d	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид		442,3
96e	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1		471,3
96f	2-(4-[5-Амино-4-циано-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]фенил)-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2		471,3
96g	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1		492,2
96h	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2		492,1
96i	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		453,3

96j	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1		472,1
96k	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2		472,3

*молекулярные сита 4Å добавляли к реакции

Альтернативный Пример получения 82

2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид



5

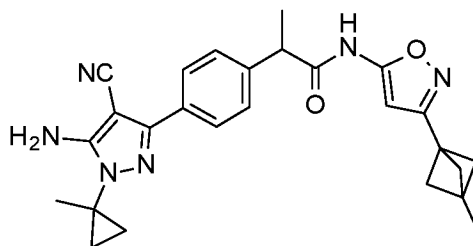
К перемешиваемой смеси 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропановой кислоты (220 мг, 0,71 ммоль) и 3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амина (131 мг, 0,85 ммоль) в ACN (3,00 мл) добавляли NMI (291 мг, 3,54 ммоль) и TCFH (995 мг, 3,54 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 50 °С. Смесь очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: C18; элюирование с градиентом 50% до 80% ACN в H₂O (0,1% FA), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (200 мг, 63,1%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 447,3 (M+H).

10

Пример получения 96l

2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)пропанамид

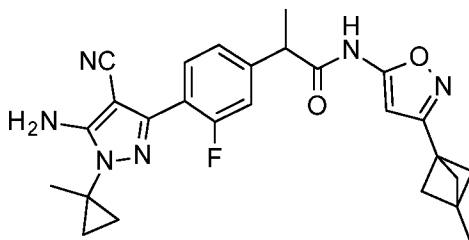
15



К перемешиваемой смеси 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропановой кислоты (150 мг, 0,48 ммоль) и 3-[3-метилбисцикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амин (79,36 мг, 0,48 ммоль) в ACN (5,00 мл) добавляли порциями NMI (119,05 мг, 1,45 ммоль) и TCFH (271,22 мг, 0,97 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часа при 50 °C в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ/EtOAc (3/1 до 2/1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (130 мг, 58,9%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 457,2 (M+H).

Пример получения 96m

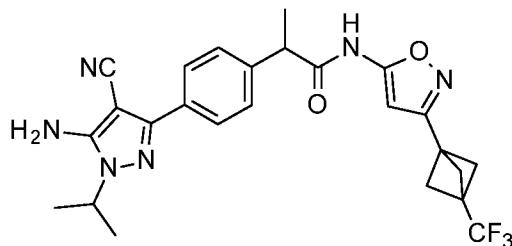
2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]-N-(3-[3-метилбисцикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)пропанамид



К раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]пропановой кислоты (150 мг, 0,46 ммоль), 3-[3-метилбисцикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амин (90,02 мг, 0,55 ммоль) и NMI (112,52 мг, 1,37 ммоль) в ACN (5,00 мл) добавляли TCFH (192,27 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °C. Смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии со следующими условиями: Колонка, C18; элюирование с градиентом 20% до 40% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (110 мг, 50,74%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 475,1 (M+H).

Пример получения 96n

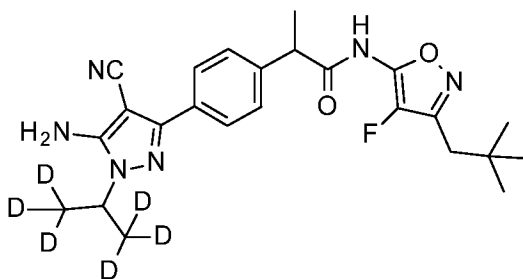
2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид



К раствору 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой
5 кислоты (300 мг, 1,01 ммоль), 3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-
оксазол-5-амин (264 мг, 1,21 ммоль) и NMI (248 мг, 3,02 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли
ТСФН (1,41 г, 5,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °С в атмосфере
N₂ в запечатанной пробирке. Смесь охлаждали до комнатной температуры и
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-
10 фазовой комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18,
элюирование с градиентом 10% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего
получали указанное в заголовке соединение (250 мг, 49,9%) в виде твердого вещества
светло-коричневого цвета. ЭР/МС (m/z) 499,10 (M+H).

Пример получения 96о

15 2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-
ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]пропанамид

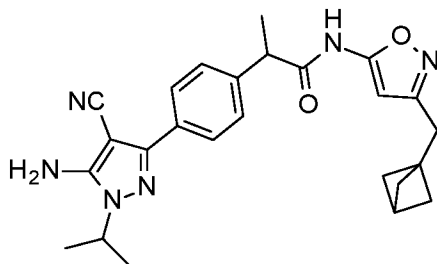


К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(
20 (тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]пропановой кислоты (700 мг, 2,30 ммоль) и 3-(
(2,2-диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-амин (435,62 мг, 2,53 ммоль) в ACN (5,00 мл)
добавляли по каплям NMI (1,89 г, 22,99 ммоль) и ТСФН (6,45 г, 22,99 ммоль) при
комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 3 часов при 50 °С
в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с
помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюирование ПЭ:EtOAc (3:2-1:1), в

результате чего получали указанное в заголовке соединение (400 мг, 39,93%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 459,2 ($M+H$).

Пример получения 97

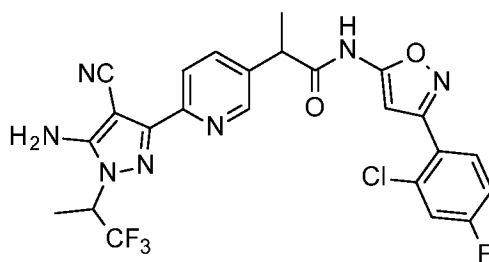
2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(3-
бицикло[1,1.1]пентанилметил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1



ТЗР® (250 мкл, 0,427 ммоль, 50% раствор в EtOAc) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты, изомер 1 (51 мг, 0,171 ммоль), 3-(3-бицикло[1,1.1]пентанилметил)изоксазол-5-амину (28,1 мг, 0,171 ммоль) и пиридину (27,7 мкл, 0,342 ммоль) в EtOAc (2 мл, 0,1 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (5 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (5 мл). Органический слой отделяли и концентрировали до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью С18 ВЭЖХ, элюирование $H_2O:ACN$ (5-95%) с 0,1% ТФУ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде соли. Свободное основание желаемого продукта получали путем элюирования желаемого продукта через картридж с карбонатной смолой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (10 мг, 0,0225 ммоль, 13%). ЭР/МС (m/z) 445,2 ($M+H$).

Пример получения 98

2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2

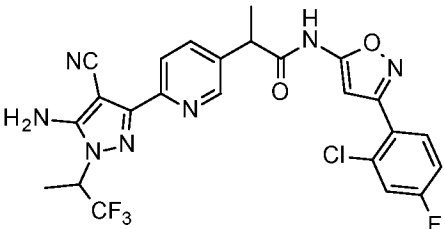
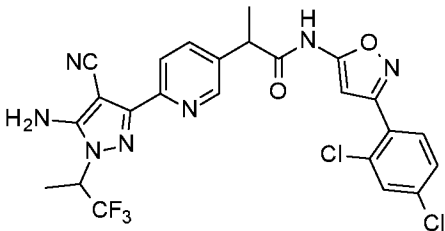
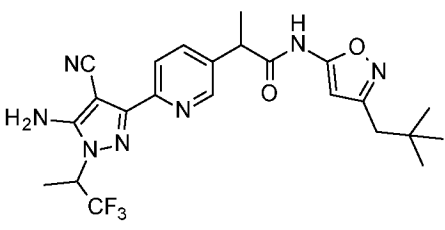


К раствору 2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)пропановой кислоты, изомер 2 (200 мг, 0,57 ммоль), 3-(2-хлор-4-

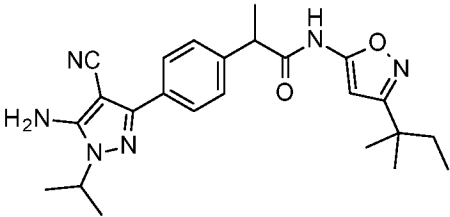
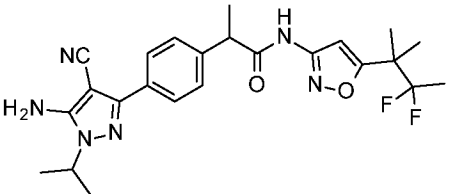
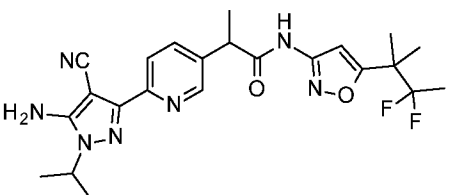
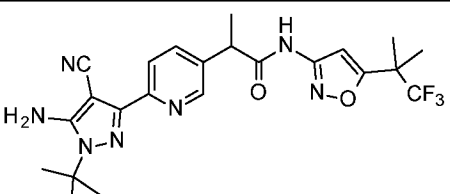
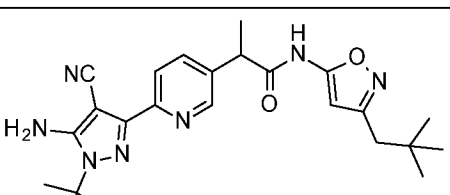
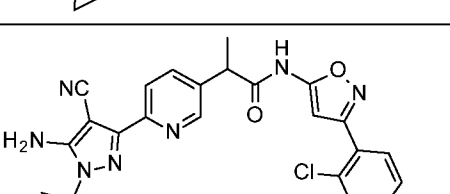
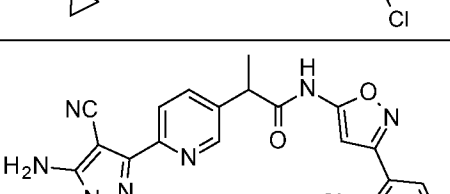
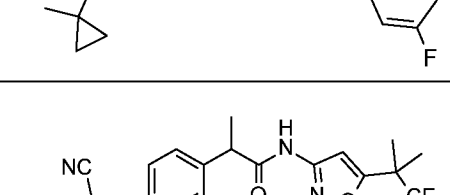
фторфенил)-1,2-оксазол-5-амин (180 мг, 0,84 ммоль) и DIPEA (273 мг, 2,11 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ТЗР® (2,24 г, 3,52 ммоль, 50% в EtOAc) и смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), элюирование с градиентом 10% до 50% в течение 10 мин; УФ 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 32,2%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЭР/МС (m/z) 548,10 (M+H).

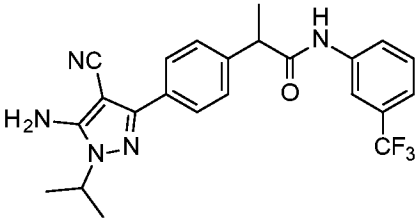
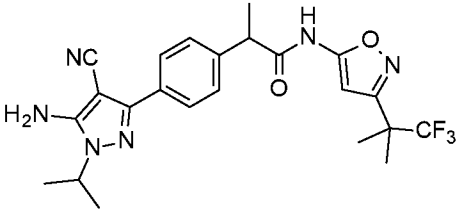
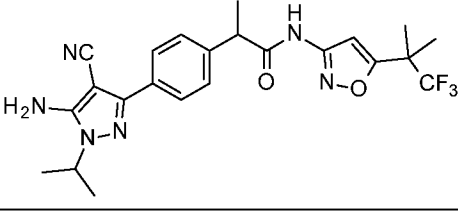
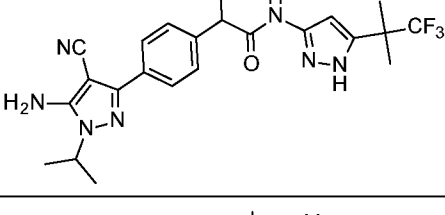
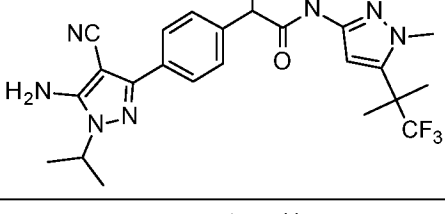
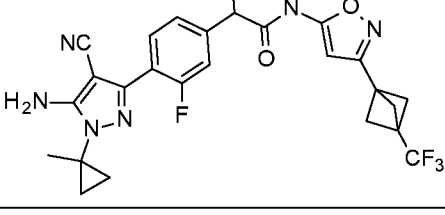
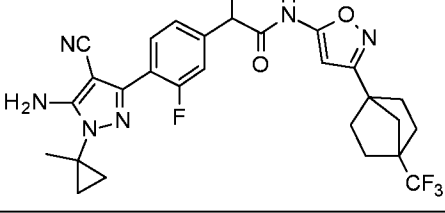
Следующие соединения в таблице 15 получали по существу так же, как описано для 2-(6-[5-амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, изомер 2, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки. Температура может варьироваться от комнатной температуры до 80 °С, и реакция может быть проведена в запечатанной пробирке, если это необходимо. Диметилацетамид (DMA) может быть замещен ДХМ.

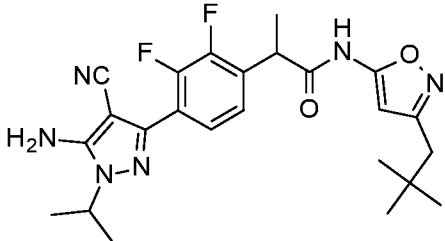
Таблица 15

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
99	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, изомер 1		548,1, 550,1
100	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, изомер 1		564,3, 566,3
101	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида, изомер 1		490,2

102	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид, изомер 2		530,3
103	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2		490,3
104	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид, изомер 2		564,3, 566,3
105	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-[2,2,2-трифтор-1-метилэтил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1		489,3
106	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		459,3
107	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[5-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид		447,2
108	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		479,3

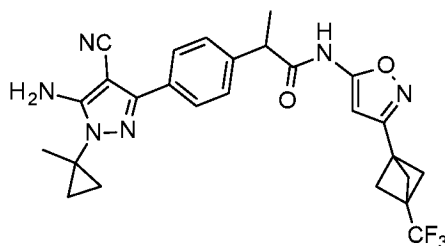
109	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		434,6
110	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид		493,1
111	2-[6-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид		472,5
112	2-[6-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид		488,2
113	2-[6-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		448,3
114	2-[6-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]-N-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		522,1, 524,1
115	2-[6-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]пиридин-3-ил]-N-[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		506,1
116	2-(6-[5-Амино-4-циано-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-3-ил]пиридин-3-ил)-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанамид, изомер 1		530,3

117	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(трифторметил)фенил]пропанами́д		442,3
118	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанами́д		475,2
119	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]пропанами́д		475,1
119a	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]пропанами́д		474,2
119b	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]пропанами́д		488,4
119c	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанами́д		529,3
119e	2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]-N-[3-[4-(трифторметил)бицикло[2,2,1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанами́д		557,4

119f	2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)-2,3-дифторфенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид		471,3
------	--	--	-------

Пример получения 119g

2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанамид



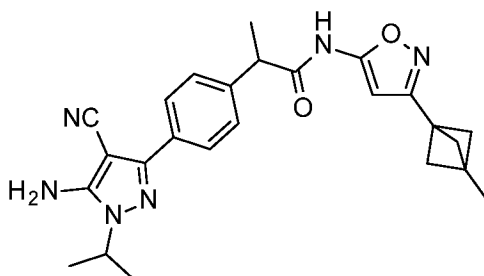
5

К перемешиваемой смеси 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]пропановой кислоты (400 мг, 1,29 ммоль) и 3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-амин (281,20 мг, 1,29 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) добавляли по каплям DIPEA (499,72 мг, 3,87 ммоль) и T3P® (4,10 г, 6,44 ммоль, 50 масс.% в EtOAc) в запечатанной пробирке при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 80 °C в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: C18; элюирование с градиентом 30% до 50% ACN в H₂O, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (230 мг, 34%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 511,2 (M+H).

15

Пример получения 119h

2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(3-метил-1-бицикло[1,1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1



20

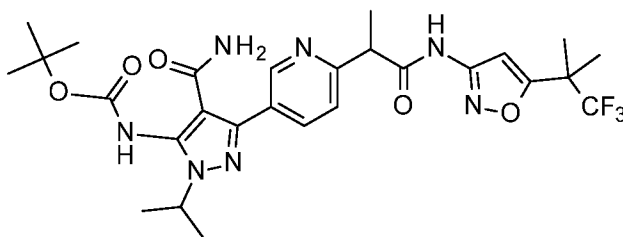
2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановая кислота, изомер 1

(78 мг, 0,25 ммоль), 3-(3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил)изоксазол-5-амин (34 мг, 0,21 ммоль) и 1-метилимидазол (39 мг, 0,038 мл, 0,48 ммоль) объединяли в EtOAc (3 мл).

- 5 Раствор оранжевого цвета перемешивали в течение 2 минут при комнатной температуре, затем добавляли ТЗР® (0,31 г, 0,29 мл, 50% Wt в EtOAc, 0,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли 5 мл H₂O и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток применяли без
- 10 дополнительной очистки. ЭР/МС (m/z) 511,2 (M+H). ЭР/МС (m/z) 445,2 (M+H).

Пример получения 120

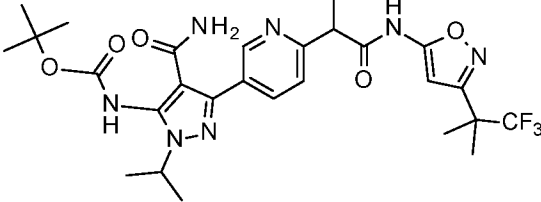
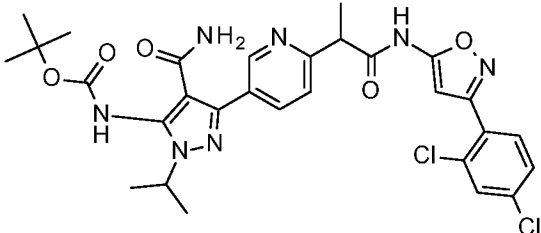
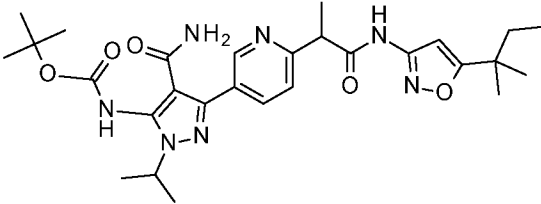
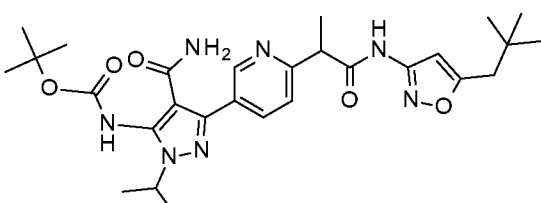
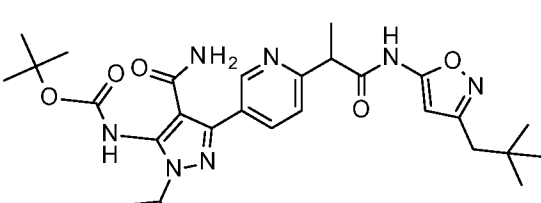
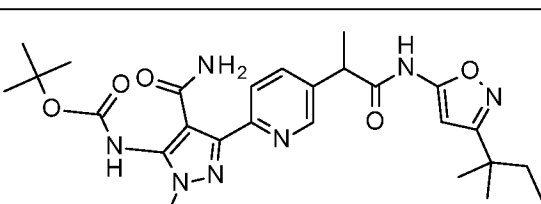
трет-Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамат

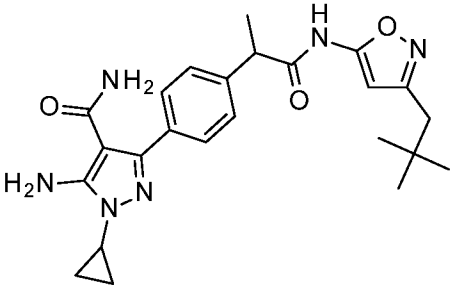
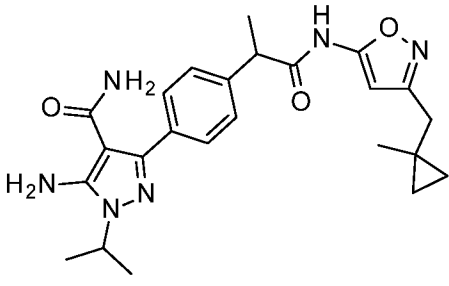
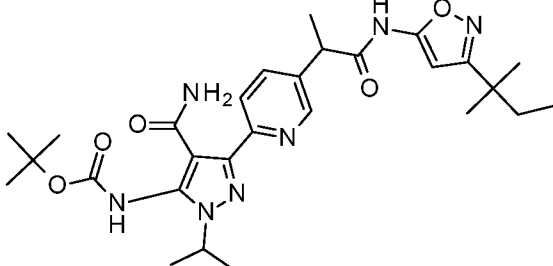


- 15 *трет*-Бутил-N-[4-циано-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамат (130 мг, 0,226 ммоль) и платинат(2-), трис(диметилфосфинито-*P*)гидро-, диводород (катализатор Паркинса, CAS# 173416-05-2) (116 мг, 0,271 ммоль) добавляли совместно в смесь *трет*-BuOH (2,6 мл) и H₂O (1,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение
- 20 ночи, фильтровали через слой талька и промывали EtOAc. Органическую фазу промывали H₂O и водную фазу экстрагировали EtOAc. Органические экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета (147,8 мг, 104,73%). Материал применяли непосредственно без очистки.

- 25 Следующие соединения в таблице 16 получали по существу так же, как описано для *трет*-бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамата, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки, если
- 30 это необходимо. Температура может варьироваться от примерно 60 до 70 °C.

Таблица 16

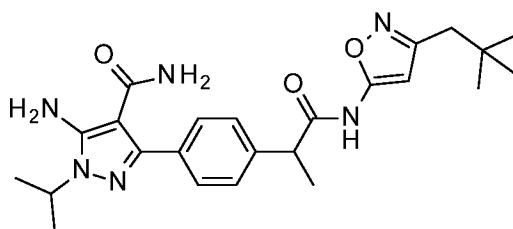
Пр. полу ч. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
121	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-2-изопропил-5-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-5-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-3-ил]карбамат		594
122	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		
123	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		
124	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		
125	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		554
126	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[5-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-2-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		

127	5-Амино-1-циклопропил-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		451,3
128 ¹	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-метил-2-[[3-[(1-метилциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		451,1
129	<i>трет</i> -Бутил-N-[4-карбамоил-5-[5-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-2-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамат		554,4

¹ EtOH можно заменить на *трет*-BuOH.

Пример получения 129а

5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид



5

К смеси 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида (120 мг, 0,276 ммоль), NaOH (55 мг, 1,38 ммоль), H₂O (2,00 мл) и ДМСО (1,00 мл) в EtOH (5,00 мл) добавляли H₂O₂ (187,86 мг, 5,523 ммоль, 30% вод.). Полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов.

10 Смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили путем добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-

хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; подвижная фаза ACN в H₂O (0,1% NH₄CO₃), элюирование с градиентом 0% до 50% в течение 25 мин; УФ 254 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 80,02%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 453,4 (M+H).

- 5 Следующие соединения в таблице 17 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки. NaOH и H₂O₂ можно добавлять порциями и относительные количества растворителей H₂O, EtOH и ДМСО могут варьироваться. Температура может варьироваться от комнатной температуры до 50 °C.
- 10

Таблица 17

Пр. получ Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)
130	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		454,2
131	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		566,20
132	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		582,1, 584,1

133	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		508,3
134	5-Амино-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		548,2
135	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		508,2
136	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		582,3, 584,3
137	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		566,1, 568,1
138	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		465,3

139	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[3,3,3-трифтор-1-метил-пропил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		507,3
140	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		529,4 (M+Na)
141	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид		521,3
142	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		477,4
143	5-Амино-3-[4-(1-[[5-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		465,4
144	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид		497,3
145	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		453,4

146	5-Амино-3-[4-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		489,2
147*	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		507,1
148*	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		494,1
149*	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		454,3
150	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		508,2
151*	5-Амино-3-[5-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		490,4
152	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		494,2

153	5-Амино-3-(5-(1-((3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		528,2, 530,2
154	5-Амино-3-(5-(1-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид		
155	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид		506,2
156	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		466,2
157	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		540,1, 542,1
158	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		524,3

159	5-Амино-3-[5-(1-[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил)этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		548,2
160*	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		453,3
161	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[3-(трифторметил)фенил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		460,3
162	5-Амино-3-[4-(1-[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		527,1, 529,1
163	5-Амино-3-(4-[1-[(5-трет-бутил-1,2-тиазол-3-ил)карбамоил)этил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		455,2
164	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[5-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		437,2
165	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид		437,2

166	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		493,2
167	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		493,2
167a	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид		492,2
167b	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-(3-(3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		547,30
167c	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-(3-[4-(трифторметил)бицикло[2,2,1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид		575,4
167d	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид		456,4

167e	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтеро-метил)этил]пир азол-4-карбоксамид		459,5
167f	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид		457,3
167g	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтеро-метил)этил]пир азол-4-карбоксамид		460,3
167h	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]п иразол-4-карбоксамид, изомер 1		489,3
167i	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]п иразол-4-карбоксамид, изомер 2		489,3
167j	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)-2,3-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		489,3
167k	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтеро-метил)этил]пир азол-4-карбоксамид, изомер 1		510,2

167l	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пир азол-4-карбоксамид, изомер 2		510,2
167m	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид		471,1
167n	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		490
167o	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		490

*Смесь подкисляли до pH=3-6 посредством HCl (вод.) после гашения.

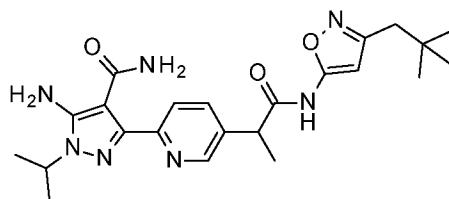
Альтернативный Пример получения 129

5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид

- 5 Смесь 2-[4-(5-амино-4-карбамоил-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]пропановой кислоты (1,30 г, 4,109 ммоль), 3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-амин (0,70 г, 4,520 ммоль), NMI (2,12 г, 16,437 ммоль) и TCFH (2,31 г, 8,218 ммоль) в ДМФА (50 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь разбавляли H₂O (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3x200 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaCl (3x100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% FA), элюирование с градиентом 55% до 65% в течение 10 мин; УФ 220 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (500 мг, 26,9%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 453,4 (M+H).
- 10
- 15

Альтернативный Пример получения 130

5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид



5 К смеси 2-[6-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)пиридин-3-ил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида (120 мг, 0,28 ммоль), NaOH (55 мг, 1,38 ммоль), ДМСО (0,40 мл), H₂O (0,80 мл) в EtOH (2,00 мл) добавляли H₂O₂ (937 мг, 8,27 ммоль 30%). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 4 часов. Смеси давали остыть до комнатной температуры, гасили путем добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18, элюирование с градиентом 0 до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄CO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 80%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 454,2 (M+H).

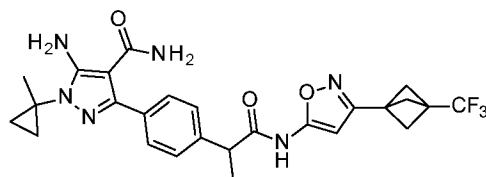
Альтернативный Пример получения 138

5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид

20 2-[4-[5-Амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида (190 мг, 0,43 ммоль), EtOH (5,00 мл), H₂O (2,00 мл), ДМСО (1,00 мл), NaOH (170,00 мг, 4,26 ммоль) и H₂O₂ (2,43 г, 21,30 ммоль, 30%) добавляли совместно. Раствор перемешивали в течение 5 часов при 40 °С. Реакцию гасили насыщенным Na₂SO₃ (10 мл). Раствор разбавляли EtOAc (100 мл), промывали H₂O (2x30мл) и солевым раствором (20 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: C18; элюирование с градиентом 50% до 80% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (190 мг, 95,9%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 465,3 (M+H).

Пример получения 167p

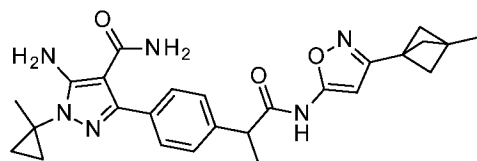
5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида (225,00 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (5,00 мл) и ДМСО (1,00 мл) добавляли NaOH (176,28 мг, 4,41 ммоль) и H₂O₂ (30%, 999,40 мг, 8,82 ммоль, 30 масс.%) порциями при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 часа при 50 °С в запечатанной пробирке в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили путем добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (20 мл) при комнатной температуре. Смесь экстрагировали EtOAc (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: колонка, C18; элюирование с градиентом 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 30%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 529,2 (M+H)

Пример получения 167q

5-Амино-3-(4-[1-([3-[3-метилбицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид

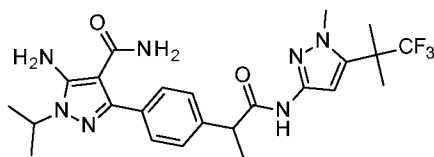


К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]фенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)пропанамида (130 мг, 0,29 ммоль) в EtOH (5,00 мл) и ДМСО (1,00 мл) добавляли порциями NaOH (113,89 мг, 2,85 ммоль) и H₂O₂ (30%, 645,70 мг, 5,70 ммоль, 30 масс.%) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 4 часа при 50 °С в атмосфере N₂. Смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили путем добавления насыщенного водного раствора Na₂SO₃ (30 мл) при комнатной температуре. Смесь экстрагировали ДХМ (3x50мл) и объединенные органические

экстракты промывали солевым раствором (2x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; элюирование с градиентом 40% до 50% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (95 мг, 70%) в виде твердого вещества розового цвета. ЭР/МС (m/z) 497,2 (M+Na).

Пример получения 167г

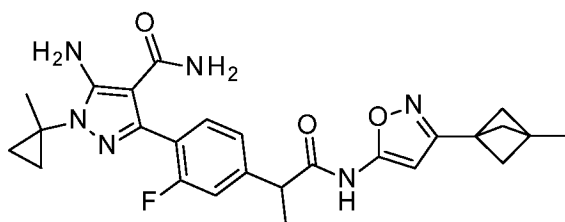
5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид



Раствор 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]пропанамида (130 мг, 0,27 ммоль), NaOH (53,33 мг, 1,33 ммоль) в EtOH/ДМСО (6 мл, 5:1), H₂O₂ (907 мг, 7,99 ммоль, 30%) добавляли совместно и перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным раствором Na₂SO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл), органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; элюирование с градиентом 40% до 60% ACN в H₂O (0,1% NH₄HCO₃), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (100 мг, 74,18%). ЭР/МС (m/z) 506,4 (M+H).

Пример получения 167s

5-Амино-3-(2-фтор-4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид



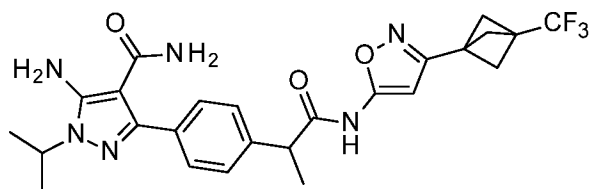
К раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-(1-метилциклопропил)пиразол-3-ил]-3-фторфенил]-N-(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)пропанамида (100 мг, 0,21 ммоль) и NaOH (42,14 мг, 1,05 ммоль) в EtOH (5,00 мл) и ДМСО (1,00 мл)

добавляли H_2O_2 (358,39 мг, 3,161 ммоль, 30%). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50 °С. Реакцию гасили насыщенным Na_2SO_3 (вод. 10 мл) при 0 °С. Водный слой экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2x20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и 5 фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; элюирование с градиентом 20% до 40% ACN в H_2O (0,1% NH_4HCO_3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (70 мг, 67,44%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 493,2 ($M+H$).

10

Пример получения 167t

5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид



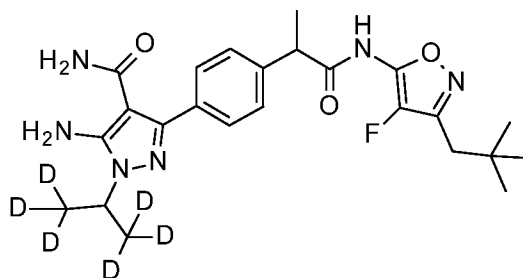
15

Раствор 2-[4-(5-амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]пропанамида (230 мг, 0,46 ммоль), H_2O_2 (1,05 г, 9,23 ммоль, 30%) и NaOH (93 мг, 2,31 ммоль) в EtOH/DMCO (20 мл, 4:1) перемешивали в течение 2 часа при 40 °С. Раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный раствор Na_2SO_3 (10 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном 20 давлении и очищали с помощью обращенно-фазовой комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка, C18; элюирование с градиентом 20% до 50% MeOH в H_2O (0,1% NH_4HCO_3), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (166 мг, 69,7%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 517,10 ($M+H$).

25

Пример получения 167u

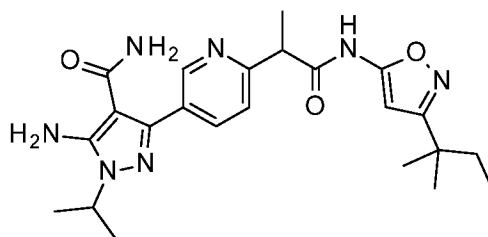
5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид



К перемешиваемому раствору 2-[4-[5-амино-4-циано-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-3-ил]фенил]-N-[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]пропанамида (400 мг, 0,87 ммоль) в EtOH (5,00 мл) и ДМСО (1,00 мл) добавляли по каплям NaOH (174,44 мг, 4,36 ммоль) и H₂O₂ (1,98 г, 17,45 ммоль 30 масс.%) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 50 °С в атмосфере N₂ и затем гасили насыщенным Na₂SO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (3x100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих условиях: Колонка C18; элюирование 30% до 50% ACN в H₂O, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (120,00 мг, 28,87%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 477,3 (M+H).

Пример получения 168

5-Амино-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид



К *трет*-бутил-N-[4-карбамоил-5-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-2-изопропилпиразол-3-ил]карбамата (134 мг, 0,242 ммоль) в ДХМ (1,45 мл) добавляли ТФУ (0,72 мл, 9,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили холодным насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водный слой экстрагировали EtOAc. Комбинированный органический экстракт промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью флэш-хроматографии на

силикагеле, элюирование с градиентом MeOH в ДХМ от 0% до 5%, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (68 мг, 61,95%).

Следующие соединения в таблице 18 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки. Продукт также можно растирать в изопропиловом эфире, фильтровать и сушить в вакууме

Таблица 18

Пр. получ. Номер	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	t _(R)
169	5-Амино-3-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида		454,4	18,4
170	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамида		494,4	5,2
171	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-5-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамида		494	3,5
172	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида		454	28,5
173	5-Амино-3-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида			13,7

174	5-Амино-3-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид			7,8
-----	--	--	--	-----

Пример 1

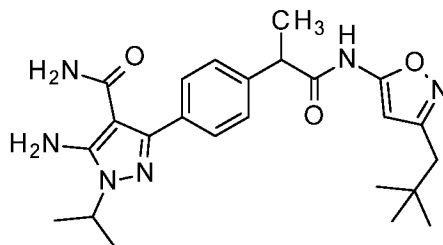
5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1

5

и

Пример 2

5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2



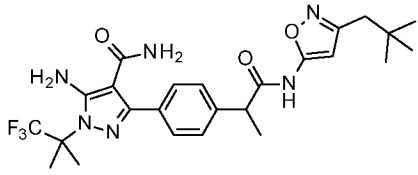
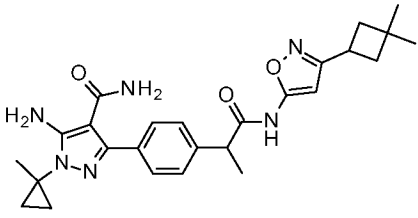
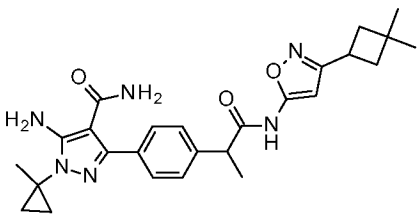
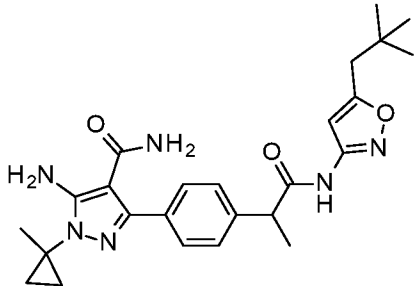
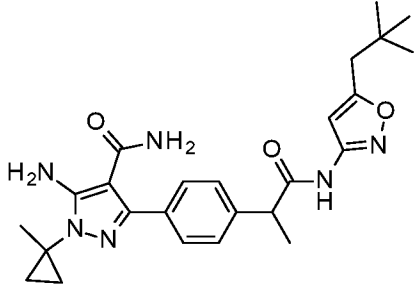
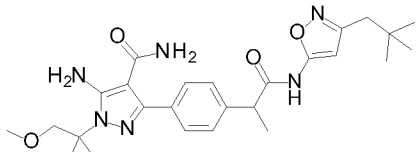
10 5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (100,00 мг, 0,22 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии хроматография при следующих условиях: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексаны (10 мм NH₃), подвижная фаза В: IPA; скорость потока 20 мл/мин; элюирование 30% В в течение 15 мин; 254 нм; t_(R) изомер 1 - 8,2 мин (33,3 мг, 33,3%), [α]_D²⁰ = 0,22696° (C=0,1, MeOH) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ. t_(R) изомер 2 - 11,0 мин (33,1 мг, 33,1%), [α]_D²⁰ = -0,2113° (C=0,1, MeOH) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ. ЭР/МС (m/z) 453,4 (M+H).

20 Следующие соединения в таблице 19 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида, изомер 1 и изомер 2 и регулируя систему очистки соответствующим образом.

Таблица 19

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	t _(R)
-------	-------------------------	-----------	-----------------------	------------------

3 ¹	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		508,2	13,1
4 ¹	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер В		508,2	15,8
5 ¹	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		529,3 (M+Na)	6,2
6 ¹	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		529,3 (M+Na)	12,6
7	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		521,4	12,2

8	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		521,4	14,3
9	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		477,4	8,6
10	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(3,3-диметилциклобутил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, Изомер 2		477,4	11,1
11	5-Амино-3-[4-[1-[[5-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		465,2	11,9
12	5-Амино-3-[4-[1-[[5-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		465,2	14,4
13	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		497,2	14,2

14	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		497,2	17,6
15	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		453,2	9,3
16	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		453,2	11,4
17	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		493,2	6,9
18	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		493,2	8,0
19 ²	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		566,1, 568,1	13,7

20 ²	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пирин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер В		566,1, 568,1	21,2
21 ³	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		460,3	9,0
22 ³	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(трифторметил)фенил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		460,3	12,8
23 ⁴	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пирин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		508,15	4,0
24 ⁴	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пирин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		508,15	11
25 ⁵	5-Амино-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пирин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		548,2	7,5

26 ⁵	5-Амино-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		548,2	11
27 ⁵	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		507,15	8
28 ⁵	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		507,15	10,8
29 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		582,0, 584,0	11,7
30 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер В		582,1, 584,1	15,8

31 ⁷	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[5-[(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		506,3	8,6
32 ⁷	5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[5-[[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		506,3	10,0
33 ⁸	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		466,35	8,8
34 ⁸	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		466,35	13,6
35	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		437,2	8,2
36	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[3-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		437,2	11

36a ⁹	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)-2,3-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		489,2	10
36b ⁹	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)-2,3-дифторфенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		489,2	12,8

¹ Колонка Chiralpak AD-H, 2*25 см, 5 мкм.

² Колонка: (R,R)Whelk-O 1, 21,1*250 мм, 5 мкм.

³ Колонка: (R,R)Whelk-O 1, Kromasil(02), 5*25 см, 5 мкм.

⁴ CHIRALPAK IF, 2*25 см, 5 мкм.

5 ⁵ CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм.

⁶ CHIRALPAK IA, 2*25 см, 5 мкм.

⁷ Подвижная фаза В, EtOH.

⁸ (R,R)-Whelk-01, 2,12*25, 5 мкм, подвижная фаза В, EtOH.

⁹ Элюирование с 25% IPA, 246/210 нм

10 Альтернативный Пример 1

5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1

15 5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (17 г) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А гексаны (10 мм NH₃-MeOH), подвижная фаза В IPA; скорость потока 20 мл/мин; элюирование 30% В в течение 12 мин; УФ 254/220 нм; t_(R) изомер 1 - 7,0. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной комбинированной флэш-хроматографии при следующих

20 условиях: колонка, C18; подвижная фаза, ACN в H₂O (0,1% FA), элюирование с градиентом 55% до 65% в течение 10 мин; УФ 220 нм, (6,1315 г, 35,7%) в виде твердого вещества белого цвета с 99,8% ЭИ, МР 128 °С, ЭР/МС (m/z) 453,2 (M+H).

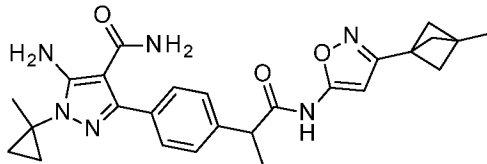
Пример 36с

25 5-Амино-3-[4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 36d

5-Амино-3-[4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5
5-Амино-3-(4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид (93 мг) очищали с помощью преп.-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 20% IPA в гексанах (10 мм NH₃-MeOH),
10 скорость потока 20 мл/мин; 254/210 нм, в результате чего получали изомер 1, t_R 12,22, (30,8 мг, 33% выход, 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 475,3 (M+H) и изомер 2, t_R 16,56, (30,5 мг, 33% выход 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 475,3 (M+H).

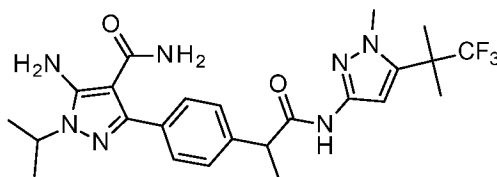
Пример 36е

15 5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 36f

20 5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2

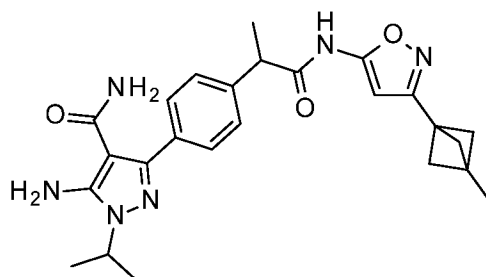


25 5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (90 мг) очищали с помощью преп.-ХИРАЛЬНОЙ-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка CHIRALPAK IC, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% IPA в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин; 240/210 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение изомера 1, t_R 15,48, (35,2 мг, 39,22% выход, 100% ЭИ), ЭР/МС (m/z) 506,3 (M+H) в виде твердого вещества белого цвета и указанного в заголовке соединения изомера 2, t_R 20,74,

(32,3 мг, 35,89% выход 97,7% ЭИ), ЭР/МС (m/z) 506,3 (M+H) в виде твердого вещества белого цвета.

Пример 36g

5-Амино-1-изопропил-3-(4-(1-((3-(3-метилбицикло[1,1.1]пентан-1-ил)изоксазол-5-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)фенил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1



2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(3-метил-1-бицикло[1,1.1]пентанил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1 (110 мг, 247 мкмоль) и катализатор Паркинса (106 мг, 247 мкмоль) объединяли в EtOH (4 мл) и H₂O (1 мл). Смесь нагревали 60 °С в течение 24 часов. Смесь пропускали через 0,45 мкм фильтр и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюирование с градиентом 0-100% гептан:EtOAc, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (26 мг, 23%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЭР/МС (m/z) 463,2(M+H).

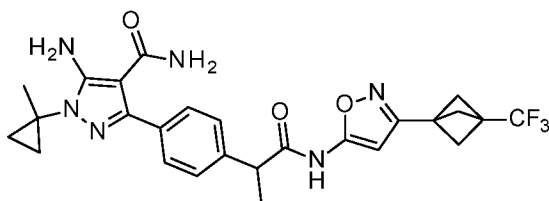
Пример 36h

5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 36i

5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5-Амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1.1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-

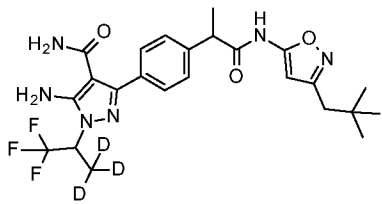
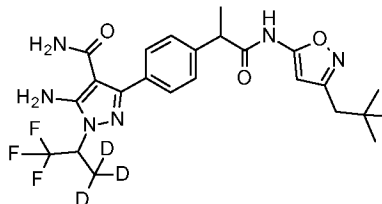
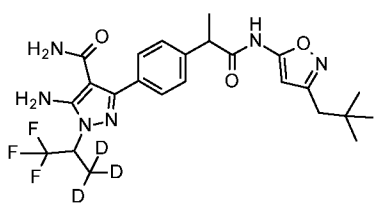
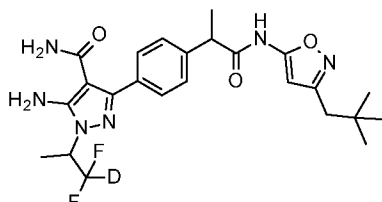
ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (68 мг) очищали с помощью преп.-ХИРАЛЬНОЙ-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB,

2*25 см, 5 мкм; элюирование 15% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин в 18 мин, 254/210 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение изомера 1, t_(R) 11,72, (15,3 мг, 22% выход с 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 529,2 (M+H) и указанное в заголовке соединение изомера 2, t_(R) 14,41, (16,8 мг, 24% выход с 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 529,2 (M+H).

Следующие соединения в таблице 19а получали по существу так же, как описано для 5-амино-1-(1-метилциклопропил)-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамида, изомер 1 и изомер 2 и регулируя условия хроматографии соответствующим образом.

Таблица 19а

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	t _(R) мин
36j	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		456,2	11,62
36k	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(2,2,2-тридейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		456,2	14,55
36l ¹	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		510,2	7,4

36m ¹	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1. Диастереомер В		510,2	11,6
36n ³	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		510,05	6,05
36o ³	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-трифтор-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		510,05	7,59
36p ²	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		490,2	26,3

36q ²	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер В		490,2	29,45
36r ⁴	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамидкарбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		490,15	11,8
36s ⁴	5-Амино-1-(2-дейтеро-2,2-дифтор-1-метилэтил)-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		490,15	14,5

¹Элюирование с 10% EtOH в 1:1 гексаны:MTBE (0,5% 2 М NH₃-MeOH).

²Элюирование с 10% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), 245/210 нм.

³Колонка: CHIRALPAK ID 2*25 см, 5 мкм; элюирование 8% IPA в 1:1 гексаны:MTBE (0,5% 2 М NH₃-MeOH), 245/210 нм.

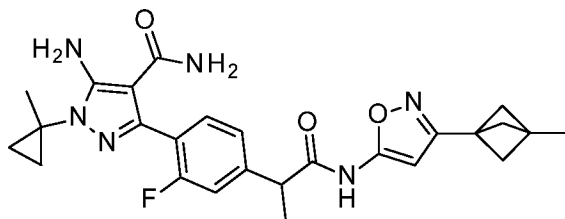
5 ⁴УФ 245/210 нм.

Пример 36t

5-Амино-3-(2-фтор-4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

Пример 36u

5-Амино-3-(2-фтор-4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5-Амино-3-(2-фтор-4-[1-[(3-[3-метилбицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид (70 мг) очищали с помощью преп.-хиральной-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм элюирование 30% IPA в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), 250/210 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение изомера 1 $t_{(R)}$ 7,04, (20,3 мг, 29,0%, 99,76% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 454,2 (M+H) и указанное в заголовке соединение изомера 2 $t_{(R)}$ 9,48, (18,9 мг, 27,0%, 99,26% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 454,2 (M+H).

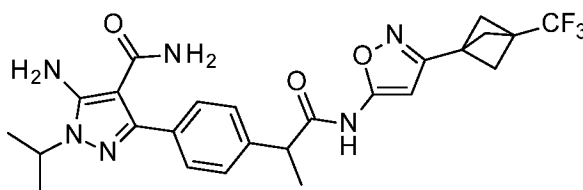
Пример 36v

5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[(3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 36w

5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[(3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



20 5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[(3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (162 мг) очищали с помощью преп.-хиральной-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм элюирование 20% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), 254/210 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение изомера 1 $t_{(R)}$ 10,66, (48,1 мг, 29,6%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 517,05 (M+H) и указанное в заголовке соединение изомера 2 $t_{(R)}$ 13,23, (50,4 мг, 30,6%, 99,74% ЭИ) в виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 517,05 (M+H).

Следующие соединения в таблице 19b получали по существу так же, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]пиразол-4-карбоксамида, изомер 1 и изомер 2 и регулируя условия хроматографии соответствующим образом.

5 Таблица 19b

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	t _(R) мин
36x	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		459,1	7,55
36y	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		459,1	9,18
36z	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		457,1	7,9
36za	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-(1,2,2,2-тетрадейтеро-1-метилэтил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		457,1	9,65
36zb	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		460,3	7,42

36zc	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[1,2,2,2-тетрадейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		460,3	9,04
36zd ¹	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		471,1	8
36ze ¹	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид. Изомер 2		471,1	9,7

¹УФ равен 210/237 нм

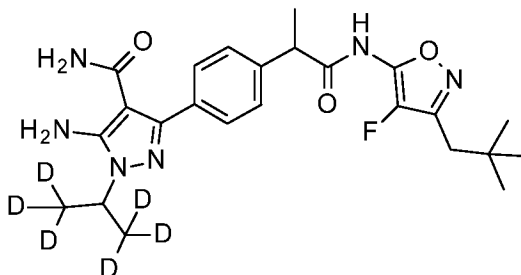
Пример 36zf

5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 36zg

5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5-Амино-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)-4-фтор-изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-[2,2,2-тридейтеро-1-(тридейтерометил)этил]пиразол-4-карбоксамид (120 мг) очищали с помощью преп.-хиральной-ВЭЖХ при следующих условиях: Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм элюирование 20% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), 213/237 нм, в результате чего получали указанное в заголовке соединение

изомера 1 $t_{(R)}$ 7,78, (22,2 мг, 18,5%, 100% ЭИ) в виде твердого вещества бежевого цвета, ЭР/МС (m/z) 477,25 (M+H) и указанное в заголовке соединение изомера 2 $t_{(R)}$ 9,43, (27,1 мг, 22,6%, 98,14% ЭИ) в виде твердого вещества бежевого цвета, ЭР/МС (m/z) 477,25 (M+H).

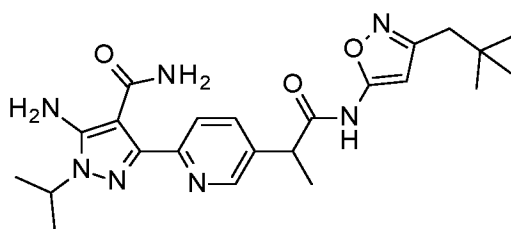
Пример 37

5 5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 38

10 5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2



15 5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (97,00 мг, 0,21 ммоль) разделяли с помощью препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гексаны (10 мм NH₃), подвижная фаза В: EtOH; скорость потока 20 мл/мин; элюирование 40% В в 11 мин; 254/220 нм; $t_{(R)}$ изомер 1 - 5,2 мин (35,8 мг, 36,9%) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ. ЭР/МС (m/z) 454,2 (M+H). $t_{(R)}$ изомер 2 - 7,5 мин (42,1 мг, 43,4%) в виде твердого вещества белого цвета с 100% ЭИ. ЭР/МС (m/z) 454,2 (M+H).

20 Следующие соединения в таблице 20 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-[5-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида, изомер 1 и изомер 2 и регулируя систему очистки соответствующим образом.

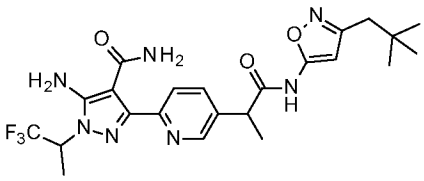
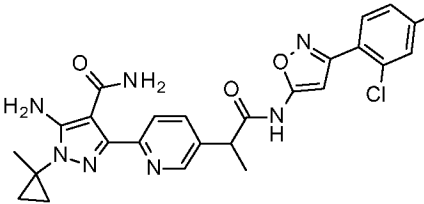
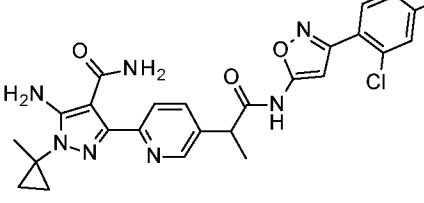
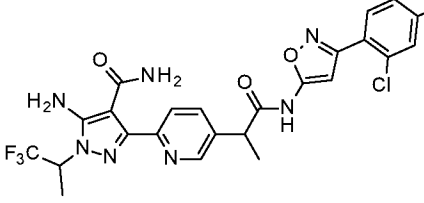
Таблица 20

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	$t_{(R)}$ мин
-------	-------------------------	-----------	-----------------------	------------------

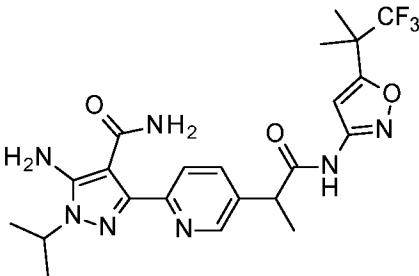
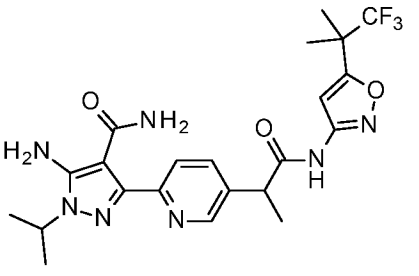
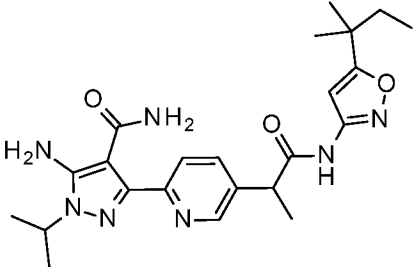
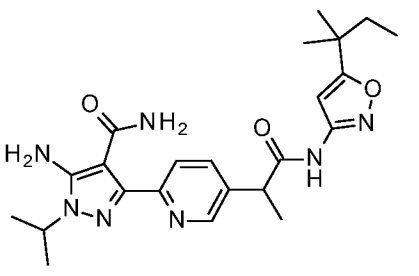
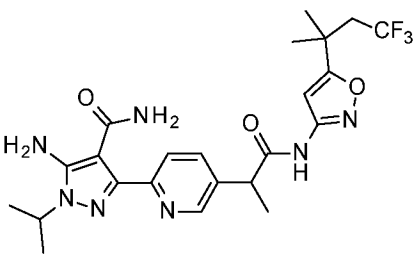
39 ¹	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		528,3, 530,3	6
40 ¹	5-Амино-3-[5-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		528,3, 530,3	8,5
41 ²	5-Амино-3-(5-(1-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		512,05, 514,05	5,8
42 ²	5-Амино-3-(5-(1-((3-(2-хлор-4-фторфенил)изоксазол-5-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		512,05, 514,05	7,5
43 ³	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		540,4, 542,4	7,9

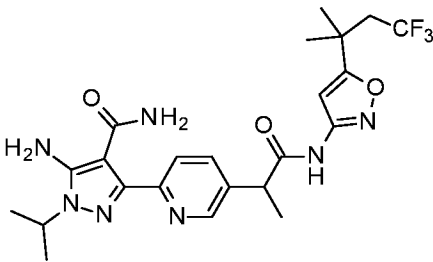
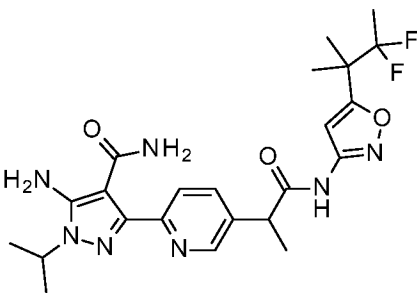
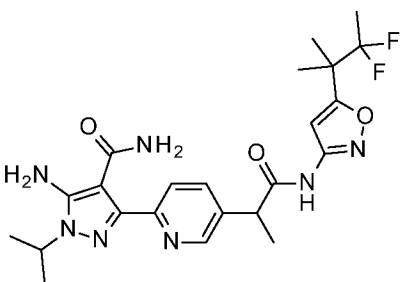
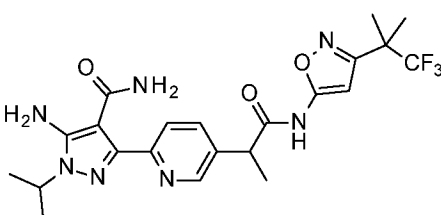
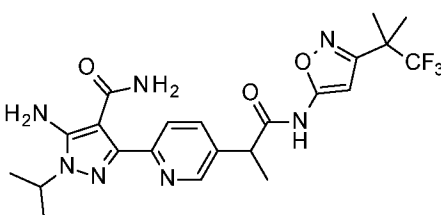
44 ³	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		540,4, 542,4	17,6
45	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		527,05, 529,05	7,5
46	5-Амино-3-[4-(1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		527,05, 529,05	9,5
47 ⁴	5-Амино-1-циклопропил-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		451,3	1,89
48 ⁴	5-Амино-1-циклопропил-3-[4-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		451,3	2,77

49 ⁴	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-метил-2-[[3-[(1-метилциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		451,3	1,65
50 ⁴	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-метил-2-[[3-[(1-метилциклопропил)метил]изоксазол-5-ил]амино]-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		451,3	2,32
51	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		453,4	10
52	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		453,4	13,5
53	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер А		508,2	4,5

54	5-амино-3-[5-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1, Диастереомер В		508,2	5,7
55 ⁵	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		524,1	6,4
56 ⁵	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		524,1	8,9
57 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		566,10	8,6

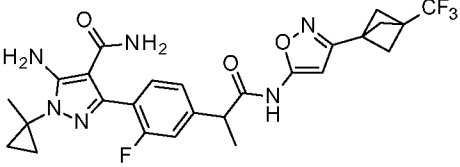
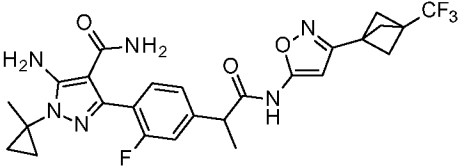
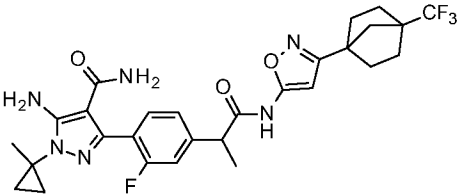
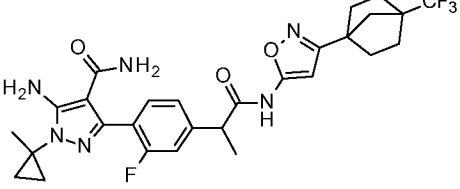
58 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2-хлор-4-фторфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		566,10	13,5
59 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер А		582,25, 584,25	9,2
60 ⁶	5-Амино-3-[5-[1-[[3-(2,4-дихлорфенил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2, Диастереомер В		582,25, 584,25	13,5
61 ⁷	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		465,3	11,5
62 ⁷	5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		465,3	20

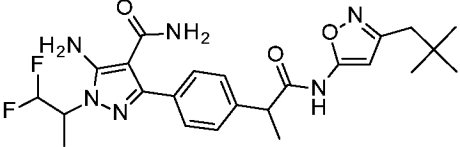
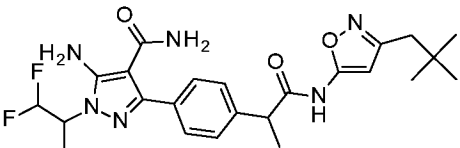
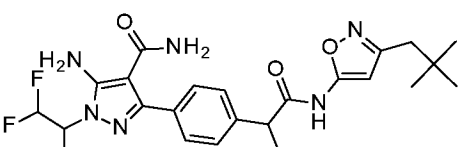
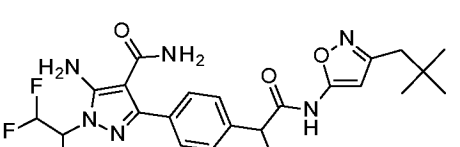
63 ⁶	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		494,15	8,5
64 ⁶	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		494,2	12,5
65 ^{6,8}	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		454,4	5
66 ^{6,8}	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[5-(2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		454,4	6,7
67 ⁷	5-Амино-1-изопропил-3-(5-(1-оксо-1-((5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		508,4	8,5

68 ⁷	5-Амино-1-изопропил-3-(5-(1-оксо-1-((5-(4,4,4-трифтор-2-метилбутан-2-ил)изоксазол-3-ил)амино)пропан-2-ил)пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		508,4	13
69 ⁶	5-Амино-3-[5-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		490,10	6
70 ⁶	5-Амино-3-[5-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		490,15	8,5
71 ¹⁰	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		494,2	7,2
72 ¹⁰	5-Амино-1-изопропил-3-[5-(1-[[3-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)пиридин-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		494,2	11

73 ⁹	5-Амино-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		548,2	3,2
74 ⁹	5-Амино-3-[5-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил]пиридин-2-ил]-1-[1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		548,2	6,2
75 ¹¹	5-Амино-3-[4-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		511,10	5,2
76 ¹¹	5-Амино-3-[4-(1-[[5-(3,3-дифтор-2-метилбутан-2-ил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2		511,10	7,5
77 ¹²	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		437,25	7,5

78 ¹²	5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1-метилциклопропил)-1,2-оксазол-3-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		437,2	16
78a ¹³	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		492,2	5,97
78b ¹³	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		492,2	10,34
78c ¹⁴	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		506,3	15,48
78d ¹⁴	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[1-[[1-метил-5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		506,3	20,74

78e ¹⁴	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		547,3	5,30
78f ¹⁴	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-([3-[3-(трифторметил)бицикло[1,1,1]пентан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		547,3	6,44
78g	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-([3-[4-(трифторметил)бицикло[2,2,1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		575,2	5,79
78h	5-Амино-3-[2-фтор-4-[1-([3-[4-(трифторметил)бицикло[2,2,1]гептан-1-ил]-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил)этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		575,2	7,62

78i ¹⁵	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		489,2	5
78j ¹⁵	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		489,2	7,4
78k ¹⁶	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		489,2	6,1
78l ¹⁶	5-Амино-1-[1,1-дифторпропан-2-ил]-3-[4-(1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил)фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		489,2	12,1

¹Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB, S-5 мкм, 50*250 мм, 5 мкм.

²Колонка CHIRAL ART Cellulose-SB S-5 мкм, 2*25 см.

³Колонка CHIRALCEL OD-H, 2*25 мм.

⁴Колонка CHIRALCEL OD-H, 4,6X150 мм, 5 мкм, 25% EtOH/CO₂, 5 мл/мин, 225 нм.

5 ⁵Колонка CHIRAL ART Cellulose-SC.

⁶Колонка: (R,R)Whelk-O 1, 21,1*250 мм, 5 мкм.

⁷Колонка: (R,R)Whelk-O1, 2,12*25 см, 5 мкм.

⁸EtOH применяли для подвижных фаз А и В, 50% изократический.

⁹Колонка: CHIRALPAK IH, 25*2 см, 5 мкм, подвижная фаза А СО₂, подвижная фаза В

10 IPA, изократический 45% В.

¹⁰(R,R)-Whelk-01, 2*25 мм, 5 мкм.

¹¹Колонка: Chiralpak AD-H, 2*25 см, 5 мкм.

¹²Колонка: Chiralpak AD-H, 2*25 см, 5 мкм, элюирование с градиентом 50% В to 0 В.

¹³Колонка: Chiralpak ADH, 2*25 см, 5 мкм, элюирование гексаны (10 мм NH₃MeOH и 30%

5 ПА.

¹⁴Система растворителей 30% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH).

¹⁵Колонка: CHIRALPAK IG, 2*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин, 234/274 нм.

¹⁶ Колонка: CHIRAL ART Amylose-C НЕО, 2,0*2 см, 5 мкм; элюирование 40% EtOH в
10 гексанах (10 мм NH₃-MeOH), скорость потока 20 мл/мин, 245/254 нм.

Альтернативный Пример 61

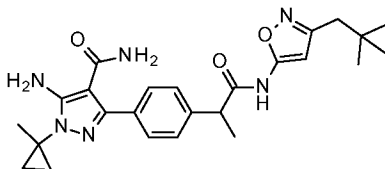
-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

15

Альтернативный Пример 62

5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5-Амино-3-[4-[1-[[3-(2,2-диметилпропил)-1,2-оксазол-5-ил]карбамоил]этил]фенил]-
20 1-(1-метилциклопропил)пиразол-4-карбоксамид (95 мг) разделяли при следующих
условиях: Колонка: (R,R)-Whelk-01, 2,12*25 см, 5 мкм; элюирование 30% EtOH в гексанах
(10 мм-MeOH), скорость потока 20 мл/мин, УФ 254 нм, в результате чего получали
указанное в заголовке соединение изомера 1 t_(R) 11,5 мин, (38,6 мг, 40,6%, 100% ЭИ) в
виде твердого вещества белого цвета, ЭР/МС (m/z) 465,3 (M+H) и указанное в заголовке
25 соединение изомера 2 t_(R) 20 мин (30,7 мг, 32,3%, 99,6%ЭИ) в виде твердого вещества
белого цвета, ЭР/МС (m/z) 465,3 (M+H).

Пример 79

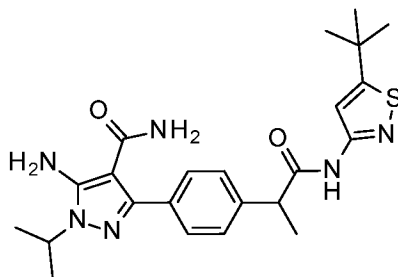
5-Амино-3-(4-[1-[(5-*трет*-бутил-1,2-тиазол-3-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-
изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1

30

и

Пример 80

5-Амино-3-(4-[1-[(5-*трет*-бутил-1,2-тиазол-3-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-
изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 2



5-Амино-3-(4-[1-[(5-*трет*-бутил-1,2-тиазол-3-ил)карбамоил]этил]фенил)-1-

5 изопропилпиразол-4-карбоксамид (90 мг, 0,20 ммоль) разделяли с помощью
препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка:
CHIRALPAK IG-3, 4,6*50 мм, 3,0 мкм, подвижная фаза А: гексаны (0,1% DEA);
подвижная фаза В: EtOH элюирование с градиентом 70% до 30% В; скорость потока 1
мл/мин, УФ 254 нм, $t_{(R)}$ изомер 1 - 2,1 мин (25 мг, 21,8%) в виде твердого вещества белого
10 цвета, $t_{(R)}$ изомер 2 - 3,3 мин (25 мг, 21,8%) в виде твердого вещества белого цвета. ЭР/МС
(m/z) 455,25 (M+H).

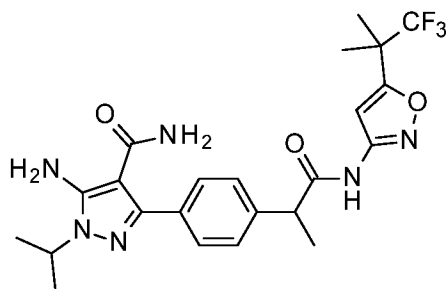
Пример 81

5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-
ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

15 и

Пример 82

5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-3-
ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



20 5-Амино-1-изопропил-3-[4-(1-[[5-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)-1,2-оксазол-
3-ил]карбамоил]этил]фенил]пиразол-4-карбоксамид (90 мг, 0,18 ммоль) разделяли с
помощью препаративной хиральной хроматографии при следующих условиях: Колонка:
CHIRALPAK IE, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: ACN; подвижная фаза В: MtBE
элюирование 25% В; 210 нм, 254 нм; $t_{(R)}$ изомер 1 - 5 мин (39,3 мг, 43,6%, 100% ЭИ) в виде

твёрдого вещества белого цвета. $t_{(R)}$ изомер 2 - 6 мин (36,1 мг, 40,1%, 100% ЭИ) в виде твёрдого вещества белого цвета. ЭР/МС (m/z) 493,3 ($M+H$).

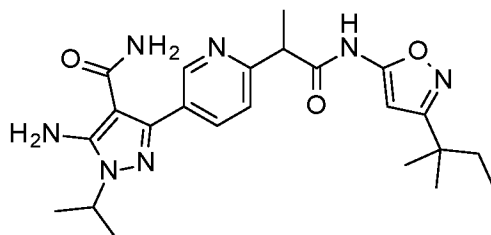
Пример 83

5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1

и

Пример 84

5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2



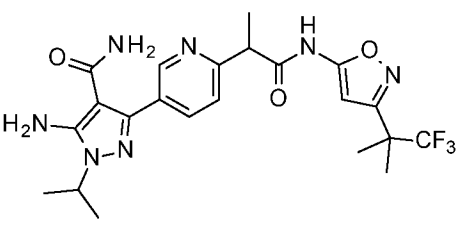
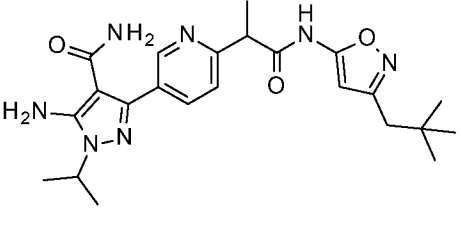
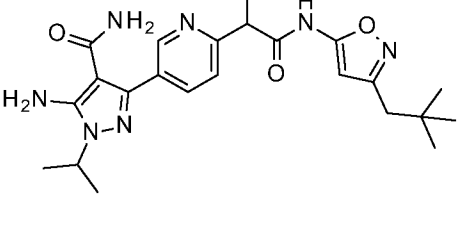
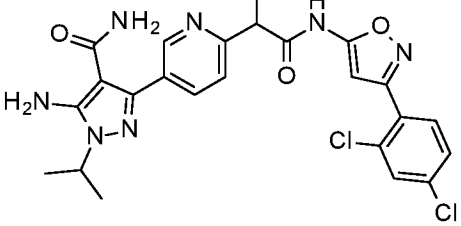
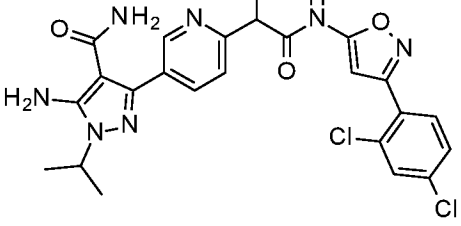
5-Амино-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид (68 мг, 0,18 ммоль) хирально разделяли при следующих условиях: Колонка: Acquity UPLC CSH C18 (2,1x50 мм) 1,7 мкм; подвижная фаза А: H_2O + 0,02% FA; подвижная фаза В: ACN + 0,02% FA элюирование с градиентом 2% В до 98% В в течение 4 мин; скорость потока 1 мл/мин, температура 55 °С. $t_{(R)}$ изомер 1 - 3,3 мин (22 мг, 20%). $t_{(R)}$ изомер 2 - 4,7 мин (23 мг, 21%). ЭР/МС (m/z) 454 ($M+H$).

Следующие соединения в таблице 21 хирально разделяли по существу так же, как описано для 5-амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(1,1-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1 и изомер 2, регулируя условия соответствующим образом. Указанные в заголовке соединения можно растирать с изопропиловым эфиром и сушить под вакуумом при температуре примерно 45°C в течение 14 часов, получая твердые белого вещества.

Таблица 21

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z ($M+H$)	$t_{(R)}$
-------	-------------------------	-----------	-----------------------	-----------

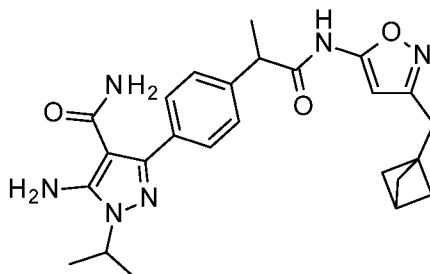
85	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		454,4	17,2
86	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		454,3	16,1
87	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		494	3,2
88	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[5-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-3-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		494	5,2
89	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-5-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		494,4	2,5

90	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[1-метил-2-оксо-2-[[3-(2,2,2-трифтор-1,1-диметилэтил)изоксазол-5-ил]амино]этил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		494,4	3,5
91	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		454,4	20,2
92	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(2,2-диметилпропил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		454,4	20,1
93	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		528,3	14,6
94	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[3-(2,4-дихлорфенил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		528,3	16,8

95	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 2		454	8,8
96	5-Амино-1-изопропил-3-[6-[2-[[5-(1,1-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		454	8,7

Пример 97

5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3-бицикло[1,1,1]пентанилметил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1



5

2-[4-(5-Амино-4-циано-1-изопропилпиразол-3-ил)фенил]-N-[3-(3-бицикло[1,1,1]пентанилметил)изоксазол-5-ил]пропанамид, изомер 1 (10 мг, 0,023 ммоль) и платинат(2-), трис(диметилфосфинито-*P*)гидро-, диводород (катализатор Паркинса, CAS# 173416-05-2) (10 мг, 0,023 ммоль) перемешивали в EtOH (0,2 мл) и H₂O (0,2 мл) при 70 °C

10 в течение 90 мин. Реакционную смесь фильтровали через диатомовую землю и концентрировали. Остаток очищали с помощью C18 ВЭЖХ, элюирование H₂O:ACN (5-95%) с 0,1% ТФУ. Свободное основание желаемого продукта получали путем элюирования материала через картридж с карбонатной смолой, в результате чего

15 получали указанное в заголовке соединение (4,3 мг, 39%). ЭР/МС (m/z) 463,2 (M+H) 99% ЭИ, определение хиральной чистоты: колонка YMA Chiral Cellulose-SB, 4,6 x 100 мм, 3 мкм элюирование 70/30 гексаны (0,1% этилендиамин)/IPA 1 мл/мин, t_R 3,78.

Следующие соединения в таблице 22 получали по существу так же, как описано для 5-амино-3-[4-[2-[[3-(3-бицикло[1,1,1]пентанилметил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамида, изомер 1, применяя соответствующие реагенты, корректируя время реакций для определения завершения реакций и применяя подходящие условия хроматографии для очистки, если это необходимо. Температура может варьироваться от примерно 60 до 80 °С. Можно применять дополнительный катализатор Паркинса, чтобы довести реакцию до завершения, если это необходимо.

10 Таблица 22

Пр. №	Химическое наименование	Структура	ЭР/МС m/z (M+H)	t _R
98 ¹	5-Амино-3-[4-[2-[[3-(3,3-диметилциклобутил)изоксазол-5-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]-1-изопропилпиразол-4-карбоксамид, изомер 1		465,26	3,25
99	5-Амино-1-изопропил-3-[4-[2-[[5-(2,2-диметилпропил)изоксазол-3-ил]амино]-1-метил-2-оксоэтил]фенил]пиразол-4-карбоксамид, изомер 1		453,3	4,96

Несмотря на то, что конкретно описаны только некоторые репрезентативные соединения, материалы и стадии способов, раскрытые в настоящем документе, предполагается, что другие комбинации соединений, материалов и стадии способов также попадают в объем прилагаемой формулы изобретения, даже если это специально не указано. Таким образом, здесь может быть явно упомянута комбинация стадий, элементов, компонентов или составных частей; тем не менее, настоящее изобретение включает и другие комбинации способов, элементов, компонентов и составных частей, даже если это прямо не указано. Используемый здесь термин «содержащий» и его варианты используются как синоним термина «включающий» и его вариантов и являются открытыми неограничивающими терминами. Несмотря на то, что термины «содержащий» и «включающий» использовались здесь для описания различных вариантов реализации,

термины «состоящий по существу из» и «состоящий из» могут использоваться вместо «содержащий» и «включающий» для представления более конкретных вариантов реализации изобретения и также раскрыты.

5

Биологические исследования

Следующие исследования демонстрируют, что описанные здесь соединения являются ингибиторами киназы RET.

Исследование А: Исследование фермента RET

10 Соединения Формул I, II или III проверяют на их способность ингибировать киназу RET дикого типа (WT) и мутантную киназу RET V804M и G810S с применением аналитической технологии компании CisBio HTRF® KinEASE™-TK. Кратко, N-концевой GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен RET человека (AK 658-конец) производства Eurofins (1,25 нМ RET; № по каталогу 14-570M) или N-концевой
15 GST-меченный рекомбинантный цитоплазматический домен RET человека с мутацией V804M (AK 658-конец) производства Millipore (1,25 нМ фермента; № в каталоге 14-760) или N-концевой GST-меченный рекомбинантный G810S человека (AK 658-конец) (1,25 нМ фермента; выработанный в клетках насекомых) инкубируют с 62,5 нМ ТК-субстрата биотина (CisBio, № в каталоге 62TK0PEC) и 1 мМ АТФ вместе с тестируемым
20 соединением (конечная концентрация в исследовании 0,4% в ДМСО) в буферном растворе для ферментов 1X Cisbio, состоящем из 1 нМ DDT, 5 мМ MgCl₂, 0,04 % BSA и 0,05 % Tween20 в объеме 10 мкл. Соединения, как правило, получают в трехкратном последовательном разведении в ДМСО и добавляют к смеси для исследования с получением соответствующей конечной концентрации. После инкубации 40–60 мин (40
25 мин для V804M, 60 мин для WT и G810S) при 22 °C реакцию гасят добавлением гасящего раствора (10 мкл), содержащего 7,8 нМ стрептавидина-XL665 и 0,5X ТК-ab-Cryptate в буфере для детектирования HTRF (все от CisBio, часть № в каталоге 62TK0PEC). После 60-80-минутной инкубации (60 минут для WT, 80 минут для V804M и G810S) при 22 °C степень прохождения реакции определяют с помощью считывателя планшетов PHERastar
30 посредством обнаружения HTRF при возбуждении/эмиссии 337/665 нм. Рассчитывают процент ингибирования, при этом 0% ингибирования относится к контрольным условиям, не содержащим соединения (только 0,4% ДМСО), а 100% ингибирования соответствует условиям, не содержащим фермента. Значения % ингибирования соответствуют 4-параметрической логистической кривой, а определенное значение IC₅₀ определяется как

предполагаемая концентрация ингибитора в точке перегиба подобранной кривой. Соединения согласно примерам 1, 15, 17, 35, 45, 52, 64, 66, 68, 70, 76, 80, 81, 84, 90, 94 и 98 демонстрируют значения IC_{50} менее 100 нМ для каждой из киназ RET дикого типа, мутантной киназы V804M и G810S в этих исследованиях. Все соединения в таблице А

5 имеют значения IC_{50} менее 700 нМ в исследованиях киназы RET дикого типа, V804M и мутантной киназы RET G810S.

Исследование В: исследование RET в клетках

Соединения формул (I), (II) и (III) подвергают скринингу на их способность

10 ингибировать внутриклеточное аутофосфорилирование RET по тирозину 1062 по данным In-Cell Western. Клетки HEK293, содержащие индуцируемую доксициклином плазмиду для индуцируемой экспрессии KIF5B-RET WT и мутантных форм RET V804M и G810S, высевают в количестве 25 000 клеток на лунку в предварительно покрытые черным поли-

15 D-лизином 384-луночные планшеты (Corning, № по каталогу 356697). Экспрессию KIF5B-RET индуцируют доксициклином в концентрации 1 мкг/мл и клетки инкубируют при 37°C в течение ночи. Соединения готовят в трехкратном серийном разведении в ДМСО перед дальнейшим разбавлением 1:100 в среде перед добавлением к клеткам (конечная концентрация ДМСО 0,1%). Обработку соединением проводят в течение 1 часа при 37 °C с последующей фиксацией клеток 4% формальдегидом в течение 20 минут при комнатной

20 температуре и пермеабиллизацией клеток ледяным MeOH в течение 10 минут при комнатной температуре. Клетки инкубируют с блокирующим буфером Intercept® (Li-COR, номер по каталогу 927-70010) в течение 1 часа при комнатной температуре. Инкубацию с первичными антителами против фосфо-RET человека (Y1062) (R&D, № по каталогу AF5009, разведение 1/250) и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы человека

25 (клон 6C5, Merck, № по каталогу MAB374, разведение 1/1000) проводят в течение ночи при 4°C. Инкубацию со вторичными антителами IRDye® 800CW козьего антикроличьего IgG (Li-COR, № по каталогу 926-32211, разведение 1/1000) и IRDye® 680CW козьего антимышиного IgG (Li-COR, каталожный № 926-68070, разведение 1/1000) проводят в течение 1 часа при комнатной температуре. Все разведения антител проводят в

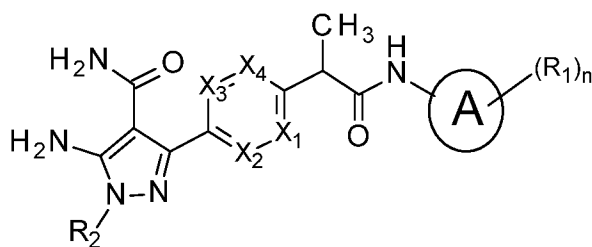
30 блокирующем буфере Intercept®, содержащем 0,05% Tween20. После промывания клеток PBS-T (технология Cell Signaling, № по каталогу 9809) изображения получают на Li-COR Odyssey LCx при 700 и 800 нм. Процент контроля ДМСО рассчитывают с сигналом 100%, относящимся к контрольным условиям, не содержащим соединения (только 0,4% ДМСО), и сигналом 0%, представленным условиями, содержащими контрольное соединение. %

контрольных значений ДМСО соответствует 4-параметрической логистической кривой, а определенное значение EC_{50} определяется как предполагаемая концентрация ингибитора в точке перегиба подобранной кривой. Соединения согласно примерам 1, 15, 17, 31, 33, 35, 45, 52, 64, 66, 68, 70, 76, 80, 81, 84, 90, 94 и 98 ингибируют внутриклеточное

- 5 аутофосфорилирование RET по тирозину 1062 со значениями EC_{50} менее 100 нМ в каждой из мутантных клеток RET дикого типа, V804M и G810S в этих исследованиях. Все соединения в таблице В имеют значения IC_{50} менее 700 нМ в анализах дикого типа, V804M и мутантной киназы RET G810S.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



где

A представляет собой пяти- или шестичленный арил или гетероарил;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, галоген, C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ гетероалкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ гетероалкил)(C₃-C₇ циклогетероалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ арил), -(C₀-C₄ алкил)(C₅-C₆ гетероарил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ гетеробициклил), C₅-C₁₂ спиран, C₅-C₁₂ гетероспиран, адамантан, диформетилсульфан или пентафторсульфан, где каждый R₁ необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой галоген, циано, гидроксил, оксо, метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксипропил, метиламин, N,N-диметилметиламин или моно-, ди- или тригалогенметил, и где две группы R₁ могут сливаться с образованием кольцевой структуры, которая включает часть A и необязательно является ароматической, и n равен 1, 2 или 3;

каждый из X₁, X₂, X₃ и X₄ независимо представляет собой N, CH, C-CH₃, C-CH₂-OH, C-OCH₃, C-CH₂-OCH₃ или C-галоген; и

R₂ представляет собой C₁-C₄ алкил, -(C₀-C₄ алкил)(C₃-C₇ циклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₇ гетероциклоалкил), -(C₀-C₄ алкил)(C₄-C₁₀ бициклил), каждый из которых необязательно замещен одной или более группами, которые независимо представляют собой дейтерий, галоген, циано, гидроксил, оксо, метил, метокси, гидроксиметил, этил, этокси, гидроксипропил, циклопропил или моно-, ди- или тригалогенметил;

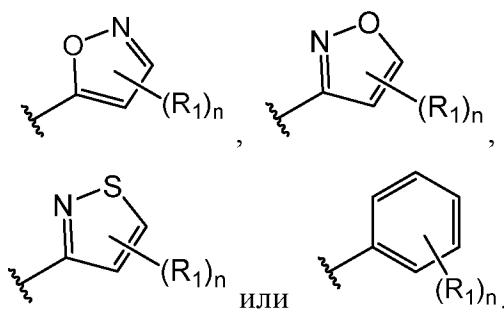
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что каждый из X₁, X₂, X₃ и X₄ представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X_1 представляет собой N, и каждый из X_2 , X_3 и X_4 представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

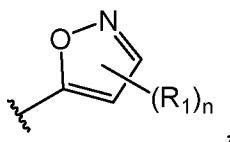
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X_2 представляет собой N, и каждый из X_1 , X_3 и X_4 представляет собой CH, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что $A-(R_1)_n$ представляет собой

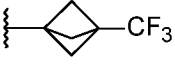


или его фармацевтически приемлемая соль.

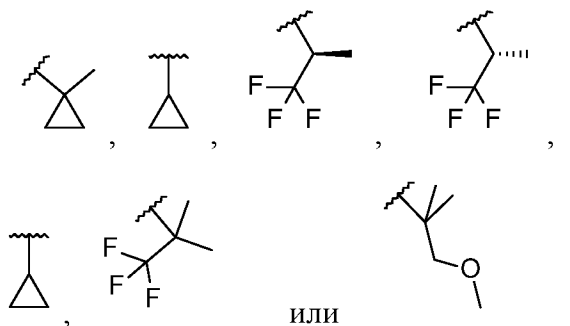
7. Соединение по п. 5 или 6, отличающееся тем, что R_1 представляет собой 2,2-диметилпропил; 2-хлор-4-фторфенил; 2,4-дихлорфенил; 1,1-диметил-2,2,2-трифторэтил; 1,1-диметилэтил; 1,1-диметилпропил; трифторметил; 1,1-диметил-2,2-дифторпропил; 1,1-диметил-3,3,3-трифторпропил; 1-метилциклопропил; (1-метилциклопропил)метил; 3-метилбицикло[1.1.1]пентан-1-ил; 3-(трифторметил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил; (3,3-диметилциклобутил)метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 5, 6 или 7, отличающееся тем, что R_1 представляет собой 2,2-диметилпропил или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Соединение по п. 5 или 6, отличающееся тем, что по меньшей мере один R_1

представляет собой галоген, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, , , или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R_2 представляет собой

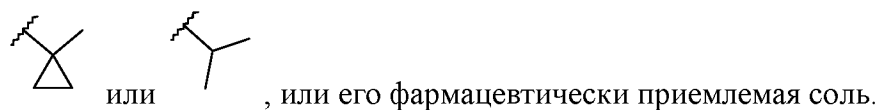


или его фармацевтически приемлемая соль.

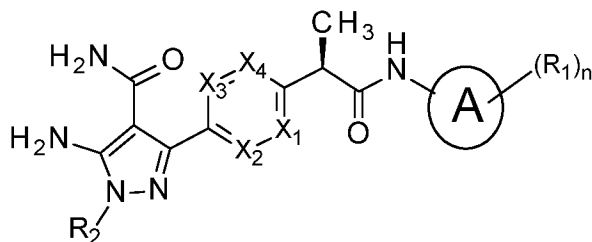
11. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R_2 представляет собой -

$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$ или , или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по любому из пп. 1-9, отличающееся тем, что R_2 представляет собой

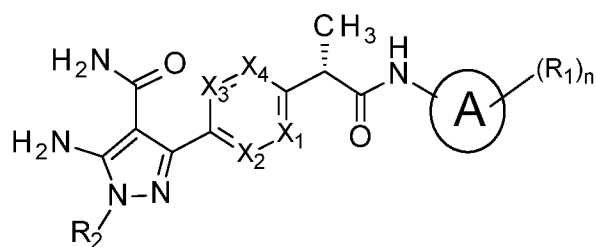


13. Соединение по любому из пп. 1-12 формулы:



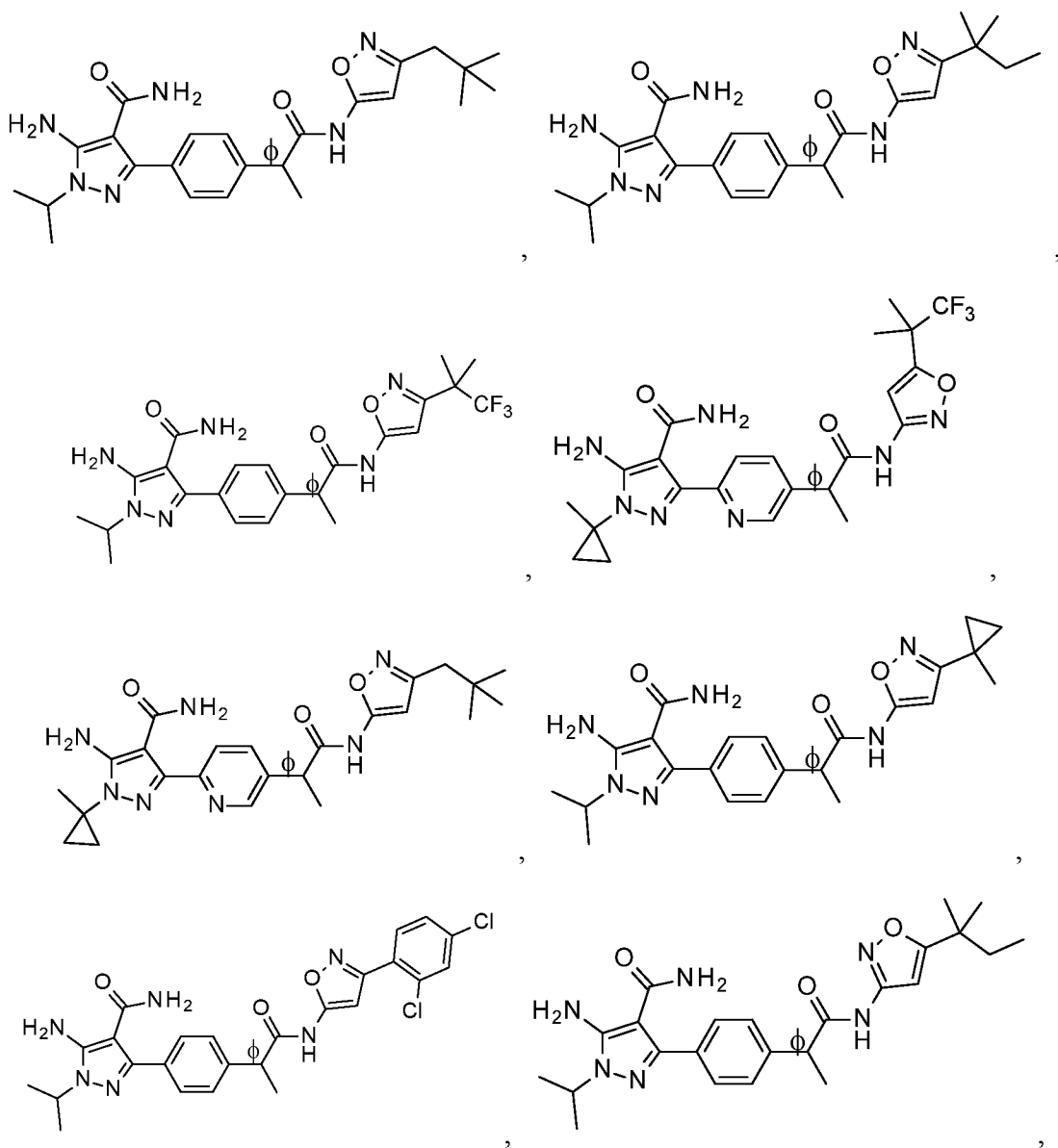
или его фармацевтически приемлемая соль.

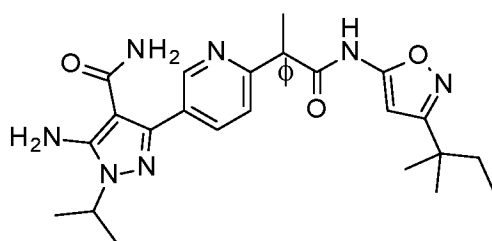
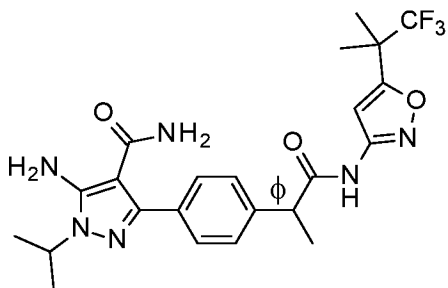
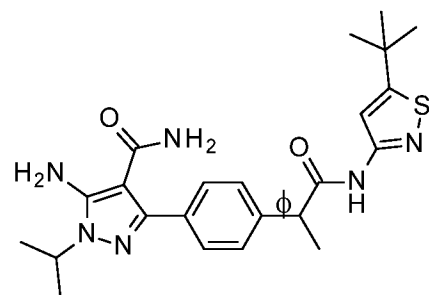
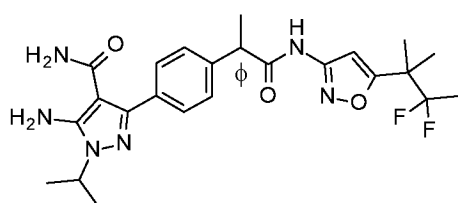
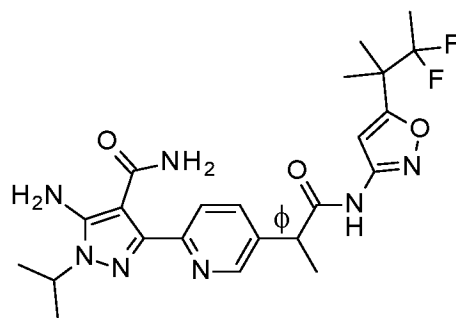
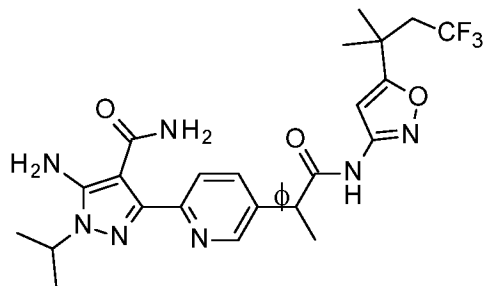
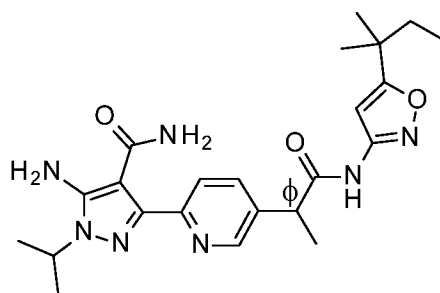
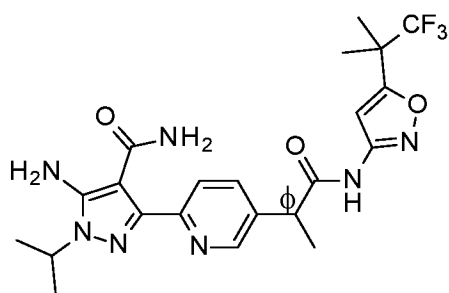
14. Соединение по любому из пп. 1-12 формулы:

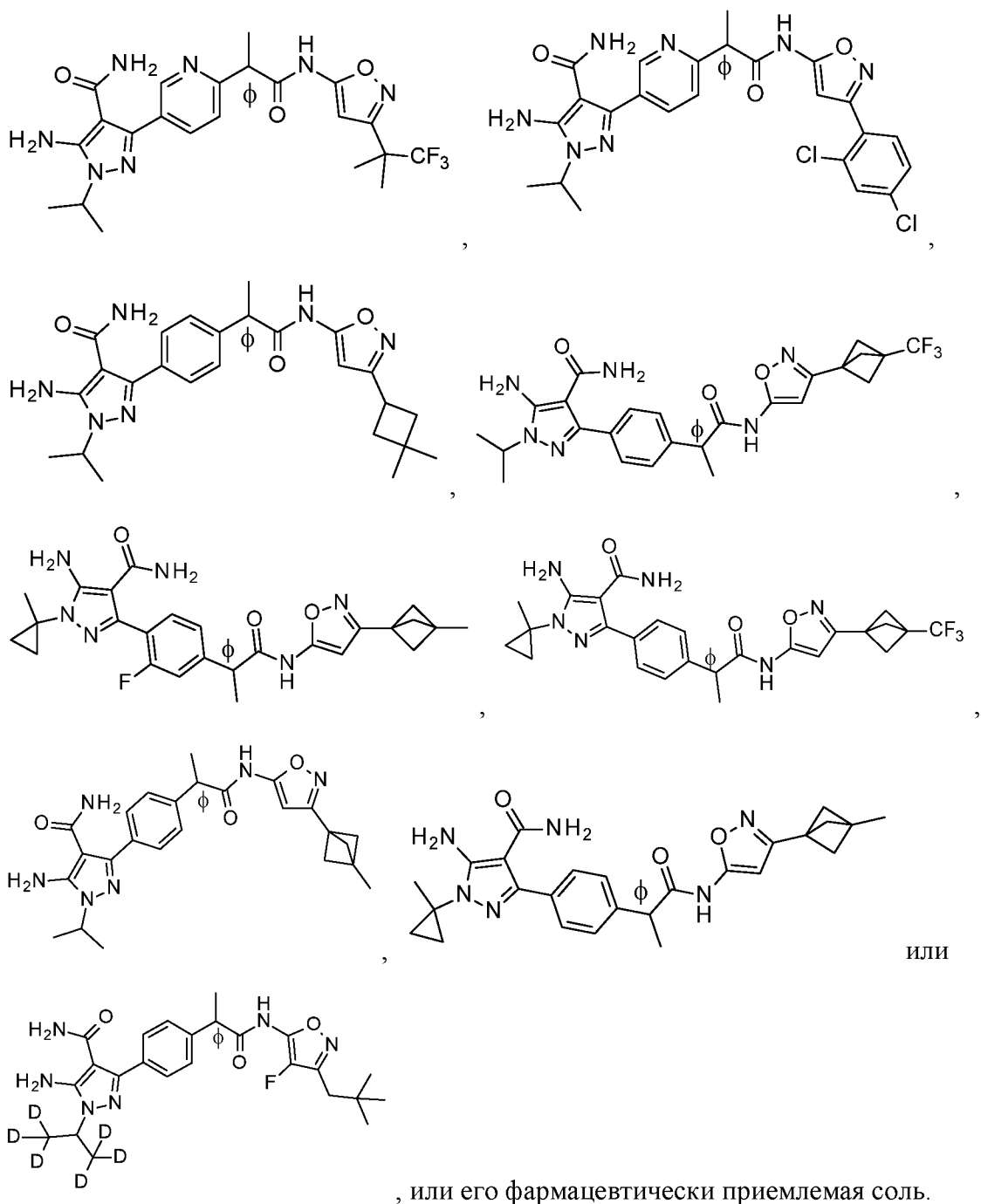


или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 1, формулы:







16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что указанные формулы имеют R-энантиомерную хиральность по положению ф.

17. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что указанные формулы имеют S-энантиомерную хиральность по положению ф.

18. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.
19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что рак представляет RET-ассоциированный рак.
20. Способ по п. 18 или 19, отличающийся тем, что рак выбран из группы, состоящей из: рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.
21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.
22. Способ по п. 20, отличающийся тем, что рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, карциному клеток бронхиол легкого, рак легкого со слиянием RET или аденокарциному легкого.
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17 для применения в терапии.
24. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-17 для применения для лечения рака.
25. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака по п. 24, где указанный рак представляет собой RET-ассоциированный рак.
26. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака по п. 24 или 25, отличающееся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, папиллярного рака щитовидной железы, медуллярного рака

щитовидной железы, дифференцированного рака щитовидной железы, рецидивирующего рака щитовидной железы, рефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы, множественной эндокринной неоплазии типа 2А или 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитомы, гиперплазии паращитовидной железы, рака молочной железы, колоректального рака, папиллярной почечно-клеточной карциномы, ганглионевроматоза слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рака шейки матки.

27. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака по п. 26, где рак представляет собой медуллярный рак щитовидной железы.

28. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения рака по п. 26, отличающееся тем, что рак легкого представляет собой мелкоклеточную карциному легкого, немелкоклеточный рак легкого, карциному клеток бронхиол легкого, рак легкого со слиянием RET или аденокарциному легкого.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-17 для получения лекарственного средства для лечения рака.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-7 совместно с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами.