

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292937 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.09

(22) Дата подачи заявки
2021.05.12

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ НТТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

(31) 63/024,052

(32) 2020.05.13

(33) US

(86) PCT/US2021/031988

(87) WO 2021/231571 2021.11.18

(71) Заявитель:
СИЭЙЧДИАЙ ФАУНДЭЙШН, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Домингез Селиа, Догерти
Элизабет М., Лю Лунбинь, Ли
Мэттью, Чемберс Марк Стюарт,
Малагу Карин Фабьенн, Бречча
Перла, Хоган Алан Ф., Ватер Хув Д.,
Стотт Эндрю Дж., Эсмью Уильям Р.К.,
Вебстер Стивен Джон, Ван Де Пёл
Аманда (US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены конкретные соединения, которые можно применять в качестве модуляторов НТТ. Такое соединение является пригодным для лечения болезни Хантингтона.

A1

202292937

202292937

A1

МОДУЛЯТОРЫ НТТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ХАНТИНГТОНА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ НА ПАТЕНТЫ

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет согласно §119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 63/024052, поданной 13 мая 2020 года, которая в полном объеме включена в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к способам предотвращения и/или лечения нейродегенеративного заболевания или состояния.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой доминантное наследственное прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующимся двигательными дефектами, когнитивным дефицитом и психиатрическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга, которая начинается в стриатуме и коре головного мозга и распространяется на другие субкортикальные области головного мозга. Уровень распространения HD во всем мире составляет от 5 до 10 случаев на 100000, что делает ее наиболее распространенным наследственным моногенетическим нейродегенеративным заболеванием.

Нейродегенеративные заболевания и состояния, такие как болезнь Хантингтона, оказывают глубокое негативное воздействие на жизнь пострадавших от них людей. Современные способы лечения болезни Хантингтона являются паллиативными и направлены на уменьшение тяжести симптомов. Лечение, модифицирующее течение указанного заболевания, отсутствует.

Болезнь Хантингтона вызвана расширением домена CAG-повторов (повтор цитозин-аденин-гуанин) в экзоне 1 гена хантингтина (*Htt*), который экспрессируется как мутантный белок хантингтина (mHTT), содержащий расширенный полиглутаминовый тракт в аминотерминальном домене белка. Молекулярный путь патогенеза не полностью изучен, даже несмотря на то, что HD представляет собой моногенное и аутосомно-доминантное заболевание. Таким образом, снижение уровня mHTT является ясной

терапевтической стратегией, нацеленной на генные продукты указанного причинного гена. Фактически, несколько терапевтических стратегий, направленных на снижение уровня mHTT за счет деградации РНК НТТ, опосредованной антисмысловым олигонуклеотидом (ASO) или AAV-miR, проходят клинические испытания при HD и продемонстрировали снижение уровней mHTT в спинномозговой жидкости пациентов, получавших лечение.

Хотя такие методы демонстрируют большие надежды, они являются инвазивными (включают повторные интратекальные инъекции); их воздействие на весь мозг на все пораженные области доподлинно неизвестно; и они не устраняют никакую периферическую дисфункцию, за которую может быть ответственен повсеместно распределенный mHTT. Соответственно, низкомолекулярные агенты, снижающие уровень НТТ, которые можно доставлять системно и неинвазивно, были бы привлекательной терапией для уменьшения уровней НТТ. Таким образом, существует потребность в низкомолекулярных модуляторах белка НТТ. Такие молекулы могут найти применение для лечения симптомов и/или замедления прогрессирования болезни Хантингтона.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение в целом относится к низкомолекулярным модуляторам НТТ и их применению в качестве терапевтических агентов, например, для лечения таких заболеваний, как болезнь Хантингтона.

Таким образом, в настоящем изобретении предложены соединения или изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров соединений, которые применимы для лечения болезни Хантингтона.

В определенных вариантах реализации предложены соединения, которые модулируют белок или фрагмент белка, связанный с нейродегенеративным заболеванием, например, белок НТТ.

В определенных вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В настоящем изобретении также предложены композиции, в том числе фармацевтические композиции, наборы, содержащие предложенные соединения, и

способы применения (или введения) и получения таких соединений. Кроме того, в настоящем изобретении предложены соединения или их композиции для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком или фрагментом белка, связанным с нейродегенеративным заболеванием. Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединений или их композиций для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком или фрагментом белка, связанным с нейродегенеративным заболеванием.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее, в описании приведены иллюстративные варианты реализации технологии, предложенной в настоящем изобретении. Однако следует понимать, что такое описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения, а вместо этого представлено в качестве описания иллюстративных вариантов реализации.

Определения

В настоящем описании подразумевается, что следующие слова, фразы и символы в общем случае имеют значения, приведенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором их используют, указывает иное.

Соединение, описанное в настоящем документе, относится к соединению или его изотопно-меченному аналогу, фармацевтически приемлемой соли, сольвату, пролекарству, стереоизомеру или смеси стереоизомеров любой формулы, описанной в настоящем документе, в том числе к соединениям формулы I, формулы Ia, формулы Ib, формулы Ic, формулы Ia, формулы Ib, формулы Ic, формулы Pa, формулы Pb, формулы Pc, формулы Pd, формулы Sha, формулы Shb, формулы Shc, формулы Shd, формулы She, формулы Shf или соединению, описанному в любом месте настоящего документа, включая раздел Примеры, или соединению, приведенному в таблице 1 или таблице 1A.

Черточку («-»), которая не расположена между двумя буквами или символами, используют для обозначения точки присоединения заместителя к исходной структуре. Например, $-C(O)NH_2$ присоединен к исходной структуре через атом углерода. Черточку в начале или в конце химической группы используют в целях удобства; химические группы могут быть изображены с одной или более черточек или без них без потери своего обычного значения. Волнистая линия или пунктирная линия, проведенная через связь в структуре, указывает конкретную точку присоединения. Если это не требуется химически

или структурно, порядок, в котором изображена или названа химическая группа, не указывает или не подразумевает определенную направленность или стереохимию.

Префикс «C_{u-v}» указывает, что следующая группа содержит от *u* до *v* атомов углерода, за исключением дополнительного замещения. Например, «C₁₋₆ алкил» означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода.

В настоящем документе ссылка на «примерно» при значении или параметре включает (и описывает) варианты реализации, которые относятся к указанному значению или параметру как таковому. В определенных вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 10\%$. В других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 5\%$. В некоторых других вариантах реализации термин «примерно» включает указанное количество $\pm 1\%$. Кроме того, термин «примерно X» включает описание «X». Кроме того, формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает иное. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений, а ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники.

«Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В контексте данного документа алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (т.е., C₁₋₂₀ алкил), от 1 до 12 атомов углерода (т.е., C₁₋₁₂ алкил), от 1 до 9 атомов углерода (т.е., C₁₋₉ алкил), от 1 до 8 атомов углерода (т.е., C₁₋₈ алкил), от 1 до 6 атомов углерода (т.е., C₁₋₆ алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (т.е., C₁₋₄ алкил). Примеры алкильных групп включают, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, содержащий определенное количество атомов углерода, имеет химическое название или идентифицирован по молекулярной формуле, могут быть включены все позиционные изомеры, содержащие такое количество атомов углерода; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и *трет*-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

Вместо терминов, применяемых в настоящем документе, можно использовать альтернативные химические названия, известные специалистам в данной области техники. Например, двухвалентную группу, такую как двухвалентная «алкильная» группа или двухвалентная «арильная» группа и т. д., можно также рассматривать как «алкиленовая» или «ариленовая» группа, соответственно. Кроме того, если явно не указано иное, когда в

настоящем документе комбинации групп упоминаются как один фрагмент, например, арилалкил или аралкил, последняя упомянутая группа содержит атом, посредством которого указанный фрагмент присоединен к остальной части молекулы.

5 «Алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C₂₋₈ алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C₂₋₆ алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C₂₋₄ алкенил). Примеры алкенильных групп включают, например, этенил, пропенил, бутадиенил (в том числе 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил) и изопропенил.

10 «Алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C₂₋₂₀ алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C₂₋₈ алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C₂₋₆ алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C₂₋₄ алкинил). Термин «алкинил» также включает те группы, которые содержат одну тройную связь и одну двойную связь.

15 «Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, *трет*-бутокси, *втор*-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси.

20 «Алкиламино» относится к группе «алкил-NH-». Примеры алкиламиногрупп включают, например, метиламино, этиламино, изопропиламино, *трет*-бутиламино и н-гексиламино. «Диалкиламино» относится к группе «(алкил)₂N-». Примеры диалкиламиногрупп включают, например, диметиламино, диэтиламино, (изопропил)(метил)амино, (н-пентил)(*трет*-бутил)амино и ди-н-гексиламино.

«Алкилтио» относится к группе «алкил-S-». «Алкилсульфинил» относится к группе «алкил-S(O)-». «Алкилсульфонил» относится к группе «алкил-S(O)₂-».

25 «Ацил» относится к группе -C(O)R^y, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примеры ацила включают, например, формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

30 «Амидо» относится как к группе «С-амидо», которая относится к группе -C(O)NR^yR^z, так и группе «N-амидо», которая относится к группе -NR^yC(O)R^z, где R^y и R^z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе, или R^y и R^z

вместе образуют циклоалкил или гетероциклил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Амино» относится к группе $-NR^YR^Z$, где R^Y и R^Z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации «амино» относится к группе NH_2 .

«Амидино» относится к группе $-C(NR^Y)(NR^Z)$, где R^Y и R^Z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклическая группа) или множество колец (например, бициклическая или трициклическая группа), в том числе к конденсированным системам. В контексте данного документа арил содержит от 6 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-20} арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают, например, фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не включает или не совпадает каким бы то ни было образом с гетероарилом, определенным ниже. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероарилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил. Если одна или более арильных групп сконденсированы с гетероциклилом, полученная кольцевая система представляет собой гетероциклил.

«Арилалкил» или «аралкил» относится к группе «арил- алкил-».

«Карбамоил» относится к группе «О-карбамоил», которая относится к группе $-O-C(O)NR^YR^Z$, и к группе «N-карбамоил», которая относится к группе $-NR^YC(O)OR^Z$, где R^Y и R^Z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Эфир карбоновой кислоты» или «сложный эфир» относятся как к $-OC(O)R^X$, так и к $-C(O)OR^X$, где R^X представляет собой алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или множество колец, в том числе к конденсированным, мостиковым и спиро-кольцевым системам. Термин «циклоалкил»

включает циклоалкенильные группы (то есть, циклическую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь) и карбоциклические конденсированные кольцевые системы, содержащие по меньшей мере один кольцевой sp^3 атом углерода (то есть, по меньшей мере одно неароматическое кольцо). В контексте данного документа циклоалкил содержит от 3 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} циклоалкил), или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-6} циклоалкил). Моноциклические группы включают, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Полициклические группы включают, например, бицикло[2.2.1]гептанил, бицикло[2.2.2]октанил, адамантил, норборнил, норборненил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и т.п. Кроме того, предполагается, что термин циклоалкил включает любую неароматическую кольцевую систему, которая может содержать конденсированное арильное кольцо независимо от присоединения к остальной части молекулы. Кроме того, циклоалкил также включает «спироциклоалкил», например спиро[2,5]октанил, спиро[4,5]деканил или спиро[5,5]ундеканил. Если в исходной структуре атом углерода имеет два положения для замещения, циклоалкил в качестве замещающей группы может включать спироциклоалкил. Атом углерода в циклоалкиле может содержать заместитель в месте присоединения циклоалкила к исходной структуре.

«Циклоалкокси» относится к группе «-О-циклоалкил».

«Циклоалкилалкил» относится к группе «циклоалкил- алкил».

«Гуанидино» относится к $-NR^Y C(=NR^Z)(NR^Y R^Z)$, где каждый R^Y и R^Z независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Имино» относится к группе $-C(NR^Y)R^Z$, где R^Y и R^Z каждый независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Имидо» относится к группе $-C(O)NR^Y C(O)R^Z$, где R^Y и R^Z каждый независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Галоген» или «гало» относится к замещающему атому VIIA группы периодической системы элементов, такому как фтор, хлор, бром или йод.

«Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до всех атомов водорода включительно, заменены на галоген. Например, когда остаток содержит в качестве заместителя более одного атома галогена, его можно назвать, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных галогеновых фрагментов. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, содержащему в качестве заместителей две («ди») или три («три») галогруппы, которые могут представлять собой, но не обязательно, один и тот же галоген. Пергалогеналкильная группа представляет собой галогеналкильную группу, в которой каждый заместитель водорода заменен на галоген. Примеры галогеналкила включают, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

«Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода, вплоть до всех атомов водорода включительно, заменены на галоген.

«Гидроксиалкил» относится к алкильной группе, определенной выше, в которой один или более (например, от 1 до 6 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на гидроксигруппу.

«Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов углерода алкильной цепи (и любые связанные атомы водорода) каждый независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомные группы при условии, что место присоединения к остальной части молекулы проходит через атом углерода. Термин «гетероалкил» включает неразветвленные или разветвленные насыщенные цепи, содержащие атом углерода и гетероатомы. В качестве примера, 1, 2 или 3 атома углерода могут быть независимо заменены на одинаковые или разные гетероатомные группы. Гетероатомные группы включают, но не ограничиваются ими, $-NR^y$ -, $-O$ -, $-S$ -, $-S(O)$ -, $-S(O)_2$ - и т.п., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примеры гетероалкильных групп включают, например, простые эфиры (например, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ и т. д.), тиоэфиры (например, $-CH_2SCH_3$, $-CH(CH_3)SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ и т.д.), сульфоны (например, $-CH_2S(O)_2CH_3$, $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$, $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, -

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ и т.д.) и аминоалкилы (например, $-\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_3$ и т.д., где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может
5 необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе). В контексте данного документа гетероалкил содержит от 1 до 10 атомов углерода, от 1 до 8 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода; и от 1 до 3 гетероатомов, от 1 до 2 гетероатомов или 1 гетероатом.

«Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо или
10 более конденсированных колец, при этом один или более кольцевых гетероатомов независимо выбраны из азота, кислорода и серы, и может содержать один или более (например, от 1 до 3) N-оксидных ($-\text{O}^+$) фрагментов. В контексте данного документа гетероарил содержит от 1 до 20 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} гетероарил) или от 3 до 8 кольцевых атомов
15 углерода (т.е., C_{3-8} гетероарил) и от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых случаях гетероарил включает 5-10-членные кольцевые системы, 5-7-членные кольцевые системы или 5-6-членные кольцевые системы, каждая из которых независимо содержит от
20 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, например, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил,
25 фуранил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, изохинолил, изоксазолил, нафтиридилил, оксадиазолил, оксазолил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, феназинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триазинил. Примеры конденсированных гетероарильных колец включают, но не ограничиваются ими, бензо[d]тиазолил, хинолинил, изохинолинил, бензо[b]тиофенил, индазолил, бензо[d]имидазолил, пиразоло[1,5-а]пиридинил и имидазо[1,5-а]пиридинил, в которых гетероарил может быть
35 связан *через* любое кольцо конденсированной системы. Любая ароматическая кольцевая

система, содержащая одно или множество конденсированных колец, содержащих по меньшей мере один гетероатом, считается гетероарилом независимо от присоединения к остальной части молекулы (то есть через любое из конденсированных колец). Гетероарил не включает или не совпадает с арилом, определенным выше.

5 «Гетероарилалкил» относится к группе «гетероарил- алкил-».

«Гетероциклил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической алкильной группе с одним или более кольцевыми гетероатомами, независимо выбранными из азота, кислорода и серы, в которой атомы азота или серы необязательно окислены с образованием N-оксида, сульфинила ($-S(O)-$) или сульфоксида ($-S(O)_2-$). Термин «гетероциклил» включает гетероциклоалкенильные группы (т.е., гетероциклильную группу, содержащую по меньшей мере одну эндоциклическую или экзоциклическую двойную связь), мостиковые гетероциклильные группы, конденсированные гетероциклильные группы, оксогетероциклильные (т.е., гетероциклил, содержащий по меньшей мере одну оксогруппу) и спиро-гетероциклильные группы.

15 Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, при этом указанные множество колец могут быть сконденсированы, соединены мостиком или спиро-связью. Независимо от перечисленных замещающих групп гетероциклил может содержать одну или более (например, от 1 до 3) оксогруппу ($=O$) или N-оксидные ($-O^{\cdot}$) фрагменты, если не указано иное. Гетероциклил может быть связан через атом углерода

20 или гетероатом, если позволяет валентность. Кроме того, термин гетероциклил включает любую кольцевую систему, в том числе неароматическое кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, при этом указанное кольцо может быть сконденсировано с арильным или гетероарильным кольцом независимо от присоединения к остальной части молекулы. Гетероциклил может иметь заряженную резонансную структуру, которая

25 является ароматической (например, пиридин-2(1H)-он-1-ил). В контексте данного документа гетероциклил может содержать от 3 до 14 кольцевых атомов углерода, от 3 до 10 кольцевых атомов углерода, от 3 до 6 кольцевых атомов углерода или от 5 до 6 кольцевых атомов углерода и/или от 2 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{2-12} гетероциклил), от 2 до 10 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{2-10} гетероциклил), от 2 до 8

30 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{2-8} гетероциклил), от 3 до 12 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-12} гетероциклил), от 3 до 8 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-8} гетероциклил) или от 3 до 6 кольцевых атомов углерода (т.е., C_{3-6} гетероциклил); содержащих от 1 до 5 кольцевых гетероатомов, от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, от 1 до 2 кольцевых гетероатомов или 1 кольцевой гетероатом.

35 Примеры гетероциклильных групп включают, например, азетидинил, азепинил,

бензодиоксилил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензопиранил, бензодиоксинил, бензопиранонил, бензофуранонил, диоксоланил, дигидропиранил, гидропиранил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, фуранонил, имидазолинил, имидазолидинил, индолинил, индолизинил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, оксиранил, оксетанил, фенотиазинил, феноксазинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тритианил, тетрагидрохинолинил, тиофенил (т.е. тиенил), тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Термин «гетероцикл» также включает «спирогетероцикл». Примеры спирогетероциклических колец включают, например, бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3,4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3,3]гептанил. Примеры мостиковых гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептанил. Если атом углерода в исходной структуре имеет два положения для замещения, гетероцикл в качестве замещающей группы может включать спирогетероцикл. Примеры конденсированных гетероциклильных колец включают, но не ограничиваются ими, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 4,5,6,7-тетрагидротieno[2,3-с]пиридинил, индолинил и изоиндолинил, где гетероцикл может быть связан *через* любое кольцо конденсированной системы.

«Гетероциклилалкил» относится к группе «гетероциклил- алкил-».

«Оксим» относится к группе $-CR^y(=NOH)$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

«Сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе. Примерами сульфонила являются метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

«Сульфинил» относится к группе $-S(O)R^y$, где R^y представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель,

определенный в настоящем документе. Примерами сульфинила являются метилсульфинил, этилсульфинил, фенилсульфинил и толуолсульфинил.

«Сульфонамидо» относится к группам $-\text{SO}_2\text{NR}^y\text{R}^z$ и $-\text{NR}^y\text{SO}_2\text{R}^z$, где каждый R^y и R^z независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может необязательно содержать заместитель, определенный в настоящем документе.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что такое описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Кроме того, термин «необязательно содержащий в качестве заместителя» относится к группе, которая является незамещенной или замещенной.

Применяемый в настоящем документе термин «замещенный» относится к группе, в которой любой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на неводородную группу, такую как, но не ограничиваясь ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, алкилтио, ацил, амидо, аминокс, амидино, арил, арилалкил, азидо, карбамоил, карбоксил, эфир карбоновой кислоты, циано, циклоалкил, циклоалкокси, циклоалкилалкил, гуанидино, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, гидроксиалкил, гетероалкил, гетероарил, гетероарилалкил, гетероцикл, гетероциклалкил, $-\text{NHNH}_2$, $=\text{NNH}_2$, имино, имидо, гидрокс, оксо, оксим, нитро, сульфонил, сульфинил, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиоцианат, $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, сульфонамидо, тиол, тиоксо, N-оксид или $-\text{Si}(\text{R}^y)_3$, где каждый R^y независимо представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гетероалкил, циклоалкил, арил, гетероарил или гетероцикл.

В определенных вариантах реализации «замещенный» относится к группе, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода независимо заменены на дейтерий, галоген, циано, гидрокс, имино, нитро, азидо, оксо, тиоксо, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, тиоалкил, галогеналкокси, циклоалкил, гетероцикл, N-гетероцикл, гетероциклалкил, арил, арилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{NR}^g\text{C}(=\text{O})\text{OR}^h$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^h$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{OR}^g$, $-\text{SR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^g$, $-\text{OS}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{OR}^g$, $-\text{NR}^g\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $=\text{NSO}_2\text{R}^g$, $=\text{NOR}^g$, $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{SF}_5$ или $-\text{SCF}_3$. В определенных вариантах реализации «замещенный» также означает группу, в которой один или более (например, от 1 до 5 или от 1 до 3) атомов водорода заменены на $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^g$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^g\text{R}^h$, $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}^g$

или $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}^g\text{R}^h$. В приведенном выше описании R^g и R^h являются одинаковыми или разными и независимо представляют собой водород, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, тиаалкил, арил, ариалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил и/или гетероариалалкил, или два из R^g и R^h и R^i вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее в качестве заместителя оксо, галоген или алкил, необязательно содержащий в качестве заместителя оксо, галоген, амина, гидроксил или алкокси.

Не предполагается, что из приведенных выше определений проистекают полимеры или аналогичные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавляемыми до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который сам содержит в качестве заместителя замещенную арильную группу, которая также содержит в качестве заместителя замещенную гетероалкильную группу и т. д.). Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в описанных в настоящем документе соединениях равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп, содержащих в качестве заместителей две другие замещенные арильные группы, ограничены ((замещенный арил)замещенный арил)замещенным арилом. Аналогично, предполагается, что приведенные выше определения не включают соединения, имеющие химически невозможные или неразрешимые схемы замещения (например, метил, содержащий в качестве заместителей 5 атомов фтора, или гетероарильные группы, содержащие три последовательных кольцевых атомов кислорода). Такие недопустимые схемы замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При применении с целью модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе.

В контексте данного документа в определенных вариантах реализации фраза «один или более» относится к от одного до пяти. В контексте данного документа в определенных вариантах реализации фраза «один или более» относится к от одного до трех.

Подразумевается, что любое соединение или структура, приведенная в настоящем документе, представляет собой немеченую форму, а также «изотопно-обогащенный аналог» предложенных соединений. Изотопно-обогащенные формы соединений также могут упоминаться как «меченые». Изотопно-обогащенные аналоги имеют структуры, показанные в настоящем документе, кроме случаев, когда один или более атомов обогащены изотопом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры

изотопов, которые могут быть введены в соединения, описанные в настоящем документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I , соответственно. В общем случае, изотопно-обогащенный аналог включает соединения, имеющие любое изотопное обогащение, превышающее распространенность данного изотопа в природе (например, на поверхности Земли). В настоящее изобретение включены различные изотопно-меченые соединения, например соединения, в которые введены такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{18}F , ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Соединения, меченые ^{18}F , ^3H или ^{11}C , могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакций, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включающая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или при радиоактивном лечении пациентов.

Термин «изотопно-обогащенные аналоги» включает «дейтерированные аналоги» соединений, описанных в настоящем документе, в которых один или более атомов водорода заменен/заменены на дейтерий, например водород у атома углерода. Такие соединения могут проявлять повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть полезны с точки зрения увеличения периода полувыведения любого соединения при введении млекопитающему, в частности, человеку. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют посредством способов, хорошо известных в данной области техники, например, путем применения исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены на дейтерий.

Меченые дейтерием или содержащие дейтерий терапевтические соединения согласно настоящему изобретению могут иметь улучшенные характеристики DMPK (метаболизм лекарственных веществ и фармакокинетика), связанные с распределением, метаболизмом и выведением (ADME (всасывание, распределение, метаболизм и выведение)). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полувыведения *in vivo*, снижение требований к дозировке и/или улучшение терапевтического индекса. В общем случае, изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению и их пролекарства можно получить путем проведения процедур, описанных на схемах или в разделах, посвященных примерам и способам синтеза, приведенных ниже, путем замены немеченого изотопом реагента на легко доступный изотопно-меченный реагент. Если

соединение описано как дейтерированный аналог, такое соединение можно изобразить с применением дейтерия в качестве заместителя.

Концентрацию такого более тяжелого изотопа, в частности, дейтерия, можно определить с помощью коэффициента изотопного обогащения. Предполагается, что в соединениях согласно настоящему изобретению любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как «Н» или «водород», считается, что такое положение содержит водород и его изотопы с содержанием на уровне их природной распространенности.

Во многих случаях соединения согласно настоящему изобретению способны образовывать кислые и/или основные соли вследствие присутствия amino- и/или карбоксильных групп или групп, аналогичных указанным.

Предложены также изотопно-обогащенные аналоги, фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, таутомеры, стереоизомеры и смеси стереоизомеров соединений, описанных в настоящем документе. «Фармацевтически приемлемые» или «физиологически приемлемые» относятся к соединениям, солям, композициям, лекарственным формам и другим веществам, которые можно использовать для получения фармацевтической композиции, подходящей для фармацевтического применения в ветеринарии или для лечения человека.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» соединения, описанного в настоящем документе, относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства данного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. «Фармацевтически приемлемые соли» или «физиологически приемлемые соли» соединений, описанных в настоящем документе, включают, например, соли присоединения кислоты, полученные при взаимодействии соединения с основной функциональной группой с кислотой, и соли присоединения основания, полученные при взаимодействии соединения с кислотной функциональной группой с основанием. Если соединение получают в виде соли присоединения кислоты, свободное основание можно получить путем подщелачивания раствора кислой соли. И наоборот, если соединение представляет собой свободное основание (например, амин), соль присоединения можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой. Специалистам в данной области техники будут понятны различные методологии синтеза, которые можно использовать для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей присоединения.

Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты соединений, описанных в

настоящем документе, можно получить из неорганических и органических кислот. Подходящие неорганические кислоты включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Подходящие органические кислоты включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, глюконовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т.п. Аналогичным образом, фармацевтически приемлемые соли присоединения основания можно получить из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, алюминия, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, таких как алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкил})$), диалкиламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкил})_2$), триалкиламины (т.е., $\text{N}(\text{алкил})_3$), замещенные алкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкил})$), ди(замещенные алкил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкил})_2$), три(замещенные алкил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкил})_3$), алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{алкенил})$), диалкениламины (т.е., $\text{HN}(\text{алкенил})_2$), триалкениламины (т.е., $\text{N}(\text{алкенил})_3$), замещенные алкениламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{замещенный алкенил})$), ди(замещенный алкенил)амины (т.е., $\text{HN}(\text{замещенный алкенил})_2$), три(замещенные алкенил)амины (т.е., $\text{N}(\text{замещенный алкенил})_3$), моно-, ди- или трициклоалкиламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{циклоалкил})$, $\text{HN}(\text{циклоалкил})_2$, $\text{N}(\text{циклоалкил})_3$), моно-, ди- или триариламины (т.е., $\text{NH}_2(\text{арил})$, $\text{HN}(\text{арил})_2$, $\text{N}(\text{арил})_3$), циклические амины (например, пиперидин, пиперазин, 1,4-диазацикло[2.2.2]октан), ароматические амины (например, пиридин, хинолин) или смешанные амины и т.д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и т.п.

Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде таутомеров. Например, если соединение изображено как содержащее амид, указанное соединение может существовать в виде таутомера имидокислоты, и, если соединение изображено как содержащее кетон, указанное соединение также может существовать в виде енольного таутомера. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалист в данной области

техники понимает, что указанные соединения включают оба таутомера. Таким образом, например, следует понимать, что амидсодержащие соединения включают свои таутомеры имидокислоты и что соединения, содержащие имидокислоту, включают свои амидные таутомеры.

5 Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать асимметричный центр и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые в случае аминокислот можно определить в терминах абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или как (*D*)- или (*L*)-. Предполагается, что соединения, описанные в настоящем документе, включают все такие возможные
10 изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (*R*)- и (*S*)- или (*D*)- и (*L*)-изомеры можно получить путем применения хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделить путем применения обычных методов, например, хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из
15 подходящего оптически чистого предшественника или отделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат двойные связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, предполагается, что такие соединения включают как цис-, так и
20 транс-, или *E*- и *Z*- геометрические изомеры.

«Стереоизомер» относится к одному из ряда соединений, состоящих из одинаковых атомов, связанных одинаковыми связями, но имеющих разные трехмерные структуры. Рассматриваются различные стереоизомеры и их смеси, в том числе «энантиомеры», относящиеся к стереоизомерным соединениям, которые представляют
25 собой несовпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга.

«Диастереомер» представляет собой один из ряда стереоизомеров, содержащих по меньшей мере два асимметричных атома, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

«Пролекарство» представляет собой любую молекулу, которая высвобождает *in vivo*
30 *in vivo* предположительно активное исходное лекарственное средство, соответствующее соединению, описанному в настоящем документе, при введении такого пролекарства субъекту-млекопитающему. Пролекарство может представлять собой форму описанного в настоящем документе соединения, модифицированного таким образом, что полученные модификации могут расщепляться *in vivo* с высвобождением исходного соединения.
35 Пролекарства можно получить путем модификации функциональных групп,

присутствующих в описанном в настоящем документе соединении, таким образом, чтобы указанные модификации расщеплялись, либо при рутинной манипуляции, либо *in vivo*, с образованием исходных соединений. Пролекарства включают соединения, описанные в настоящем документе, при этом гидроксильная, амино-, карбоксильная или сульфгидрильная группа в соединении, описанном в настоящем документе, связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с повторным образованием свободной гидроксильной, амино- или сульфгидрильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются ими, сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные), амиды, гуанидины, карбаматы (например, *N,N*-диметиламинокарбонил) функциональных гидроксигрупп в соединениях, описанных в настоящем документе, и т.п. Получение, выбор и применение пролекарств обсуждается в T. Higuchi и V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, каждый из которых в полном объеме включен в настоящее описание посредством ссылки.

В контексте данного документа термины «группа», «группировка», «радикал», «заместитель» и «фрагмент» являются синонимами и предназначены для обозначения частей молекул, присоединяемых к другим частям молекул, например, через указанное место присоединения или связь.

Термин «активный агент» используют для обозначения соединения, которое обладает биологической активностью в отношении лечения, улучшения или предотвращения заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации «активный агент» представляет собой соединение или его изотопно-меченый аналог, фармацевтически приемлемую соль, сольват, пролекарство, стереоизомер или смесь стереоизомеров, имеющие фармацевтическое применение. Например, активный агент может представлять собой антинейродегенеративный терапевтический препарат.

Термин «эффективное количество» означает количество, например, описанного в настоящем документе соединения, достаточное для достижения требуемого ответа у субъекта или пациента. Термин «терапевтически эффективное количество» означает количество, эффективное, при введении человеку или пациенту, не являющемуся человеком, для обеспечения терапевтического эффекта, такого как облегчение симптомов, замедление прогрессирования или предотвращение заболевания, например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптомов заболевания, описанного в настоящем документе. (Терапевтически) эффективное количество может меняться в зависимости от

субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, массы и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения и может быть определено обычным специалистом в данной области техники.

В контексте данного документа термин «белок хантингтина» или «белок НТТ»
5 относится к белку, кодируемому человеческим геном хантингтина (ген НТТ), расположенному на коротком (p) плече хромосомы 4 в положении 16.3. Более точно, ген IT₁₅, кодирующий белок НТТ, расположен на хромосоме 4 в интервале от пары оснований 3076407 до пары оснований 3245686.

В контексте данного документа термин «белковый агрегат» относится к агрегации
10 белка, который может представлять собой, например, нерастворимый волокнистый амилоид, содержащий неправильно сложенные молекулы белка НТТ («белковый агрегат НТТ») или неправильно сложенные молекулы β -амилоидного белка (« β -амилоидный агрегат»). «Белок, связанный с нейродегенеративным заболеванием», может представлять собой белок, способный образовывать такие агрегаты, в его диком типе или в
15 мутированной форме, или может представлять собой белок, который участвует в патологическом процессе, связанном с нейродегенеративным заболеванием.

В некоторых вариантах реализации термин «нейродегенеративное заболевание» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают заболевания,
20 описанные в настоящем документе.

«Лечение» или «лечить» означает любое лечение болезненного состояния у пациента, в том числе

а) подавление заболевания (например, уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или состояния, и/или уменьшение
25 степени заболевания или состояния);

б) замедление или остановку развития клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизацию заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или
30 состояния и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастазирования) заболевания или состояния); и/или

с) облегчение заболевания, то есть инициирование регрессии клинических симптомов (например, улучшение течения заболевания, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, усиление эффекта другого лекарственного средства, замедление прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или
35 увеличение выживаемости).

«Предотвращение» или «предотвращать» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет развиваться клиническим симптомам заболевания или состояния. В некоторых вариантах реализации соединения можно вводить субъекту (в том числе человеку), который подвергается риску (например, несет генетический или эпигенетический маркер, занимался какой-либо деятельностью или подвергался воздействию условий окружающей среды, связанных с заболеванием или состоянием) или имеет семейный анамнез заболевания или состояния.

«Субъект» или «пациент» относится к животному, такому как млекопитающее, которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезны как для лечения человека, так и при применении в ветеринарии. В некоторых вариантах реализации субъект или пациент представляет собой млекопитающее. В некоторых вариантах реализации субъект или пациент представляет собой человека.

Способы, описанные в настоящем документе, можно применять к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает внутри живого субъекта, например, внутри животного или человека. В этом контексте описанные в настоящем документе способы можно применять с терапевтической целью для лечения субъекта. «*Ex vivo*» означает вне живого субъекта. Примеры популяций клеток *ex vivo* включают клеточные культуры *in vitro* и биологические образцы, в том числе образцы жидкости или ткани, полученные от субъектов. Такие образцы можно получить способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. В этом контексте соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать для различных целей, в том числе для терапевтических и экспериментальных целей. Например, соединения и композиции, описанные в настоящем документе, можно использовать *ex vivo* для определения оптимального режима и/или дозировки при введении соединения согласно настоящему изобретению для данного показателя, типа клетки, субъекта и других параметров. Информацию, собранную в результате такого применения, можно использовать для экспериментальных целей или в клинической практике для разработки протоколов лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых могут подходить соединения и композиции, предложенные в настоящем документе, описаны ниже или будут очевидны специалистам в данной области техники. Выбранные соединения можно дополнительно исследовать для изучения безопасной или допустимой дозы для людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства можно исследовать с применением способов, хорошо известных специалистам в данной области техники.

Следует понимать, что некоторые признаки, описанные в настоящем документе, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть обеспечены в комбинации в одном варианте реализации. И наоборот, различные признаки, описанные в настоящем документе, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть обеспечены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов реализации, относящиеся к химическим группам, представленным с помощью переменных, содержащихся в формуле I, специально включены в настоящий документ, как если бы каждая без исключения комбинация была отдельно и в явном виде раскрыта в той степени, в которой такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений (т.е. соединений, которые можно выделить, охарактеризовать и исследовать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах реализации, описывающих такие переменные, а также все подкомбинации применений и медицинских показаний, описанные в настоящем документе, также специально включены в настоящий документ, как если бы каждая без исключения подкомбинация химических групп и подкомбинация применений и медицинских показаний была отдельно и в явном виде раскрыта в настоящем документе. Кроме того, некоторые варианты реализации включают каждую комбинацию одного или более дополнительных агентов, описанных в настоящем документе, как если бы каждая без исключения комбинация была раскрыта отдельно и в явном виде.

Список аббревиатур и сокращений

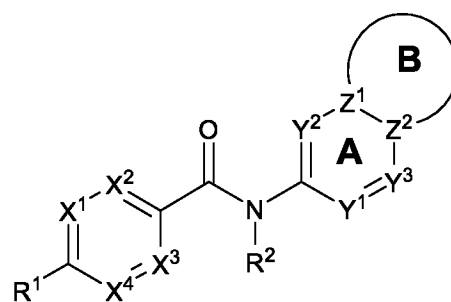
δ	Химический сдвиг
Ac	Ацетат
доб.	Добавка
прибл.	Приблизительно
водн.	Водный
Ar	Арил
BINAP:	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
BOC	<i>трет</i> -Бутилоксикарбонил
br	уширенный
BrettPhos	2-(Дициклогексилфосфино)3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил
КО	Колоночные объемы

d	Дуплет
dd	Двойной дублет
dba	Дибензилиденацетон
ДХМ	Дихлорметан
DME	Диметоксиэтан
DMEDA	<i>N,N'</i> -диметилэтилендиамин
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
экв. или эквив.	Эквивалент
ES+	Положительная ионизация электрораспылением
Et	Этил
EtOAc	Этилацетат
ч	Час(ы)
НАТУ:	<i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-илметиле]- <i>N</i> -метилметанаминий гексафторфосфат <i>N</i> -оксид
НВТУ	Гексафторфосфат <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)урония
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
HTRF	Гомогенная флуоресценция с временным разрешением
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
<i>J</i>	Постоянная взаимодействия
m	Мультиплет
Me	Метил
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин	Минута(ы)
MS	Масс-спектрометрия
m/z	Отношение массы к заряду
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
<i>n</i>	пара
Ph	Фенил
ppm	Часть(ей) на миллион
преп.	Препаративная

q	Квартет
PC	Реакционная смесь
ВУ	Время удерживания
к.т.	Комнатная температура
RuPhos Pd G2	Предкатализатор RuPhos 2-го поколения, хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-дифенил)[2-(2'-амино-1,1'-дифенил)]палладий(II)
s	Синглет
насыщ.	Насыщенный
SCX	Сильный катионный обмен
СФХ	Сверхкритическая флюидная хроматография
S _N Ar	Нуклеофильное замещение, ароматическое
t	Триплет
t-Bu	<i>трет</i> -Бутил
ТСFH	Гексафторфосфат хлор- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилформамидиния
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
Ts	<i>n</i> -Толуолсульфонил
УФ	Ультрафиолетовое излучение

Соединения

В настоящем изобретении предложены соединения для модуляции НТТ. В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы I:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой CR⁴ или N, при этом по меньшей мере два, но не более трех из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

Y^1 представляет собой CR^5 или N;

5 R^5 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^5 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Y^2 отсутствует или представляет собой CR^6 или N;

10 R^6 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^6 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; и

Y^3 представляет собой CR^3 или N;

15 R^3 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^3 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

20 каждый R^{17} независимо представляет собой C_{1-4} алкил или два R^{17} соединены посредством любых промежуточных атомов с образованием 3-6-членного гетероцикла;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой C или N;

кольцо A и кольцо B вместе образуют 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 кольцевых атомов азота;

25 кольцо B содержит от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, при этом доступный атом(ы) углерода в кольце B необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксильной группы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, при этом доступный атом азота в кольце B необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

30 R^1 представляет собой $-L^1-R^{11}$, где L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{12})-$, $-C_{1-3}$ алкилен-, $-O-C_{1-3}$ алкилен-, $-N(R^{12})-C_{1-3}$ алкилен- или отсутствует, и R^{11} представляет собой C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, где R^{11} необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} ;

R^{12} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

35 каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, гидроксильной группы, C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

гидроксиалкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₆₋₁₀ арила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероарил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероциклил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, OR¹⁴, -NH₂, -NHR¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C₁₋₆ алкилен-NH₂, -C₁₋₆ алкилен-NHR¹⁴, -C₁₋₆ алкилен-N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NHR¹⁵, -C(O)N(C₁₋₄ алкил)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)C(O)R¹⁵, -NHS(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)S(O)R¹⁵, -NHS(O)₂R¹⁵ и -N(C₁₋₄ алкил)S(O)₂R¹⁵;

каждый R¹⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероциклила; и каждый R¹⁴ необязательно содержит в качестве заместителя от одной до шести групп, выбранных из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила или -NHSO₂-арил-N(CH₃)₂;

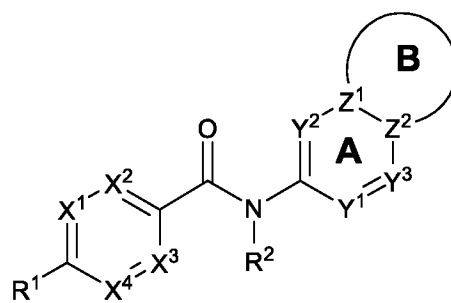
каждый R¹⁵ независимо представляет собой водород, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, -NH₂, -NHR²¹, -N(R²¹)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, OR²¹ или C₃₋₁₀ циклоалкил;

каждый R²¹ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероциклила, и каждый R²¹ необязательно содержит в качестве заместителя от одной до шести групп, выбранных из галогена или C₁₋₃ алкокси; и

R² представляет собой водород или C₁₋₆ алкил.

В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы I:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой CR⁴ или N, при этом по меньшей мере два, но не более трех из X¹, X², X³ и X⁴ представляют собой N;

Y¹ представляет собой CR⁵ или N;

Y^2 представляет собой CR^6 или N;

Y^3 представляет собой CR^3 или N;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой C или N;

5 кольцо A и кольцо B вместе образуют 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 кольцевых атомов азота; и

кольцо B содержит от 1 до 3 атомов азота, при этом доступный атом углерода в кольце B необязательно содержит в качестве заместителя галоген, гидрокси, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси, и доступный атом азота в кольце B необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

10 R^1 представляет собой $-L^1-R^{11}$, где L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{12})-$ или отсутствует, и R^{11} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, где R^{11} необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} ;

R^{12} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

15 каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, гидрокси, C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиалкила, C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила, 20 необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероцикл- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , OR^{14} , $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- 25 NHR^{14} , $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NHR^{15}$, $-C(O)N(C_{1-4}$ алкил) R^{15} , $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $C(O)R^{15}$, $-NHS(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4}$ алкил) $S(O)R^{15}$, $-NHS(O)_2R^{15}$ и $-N(C_{1-4}$ алкил) $S(O)_2R^{15}$;

каждый R^{14} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, гетероарила и гетероциклила, и каждый R^{14} необязательно содержит в качестве 30 заместителя от одного до трех атомов галогена;

каждый R^{15} независимо представляет собой водород, $-OH$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, амина, алкиламина, диалкиламина или C_{1-6} алкил;

35 R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$;

где каждый R^{17} независимо представляет собой C_{1-4} алкил или два R^{17} соединены посредством любых промежуточных атомов с образованием 3-6-членного гетероцикла;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

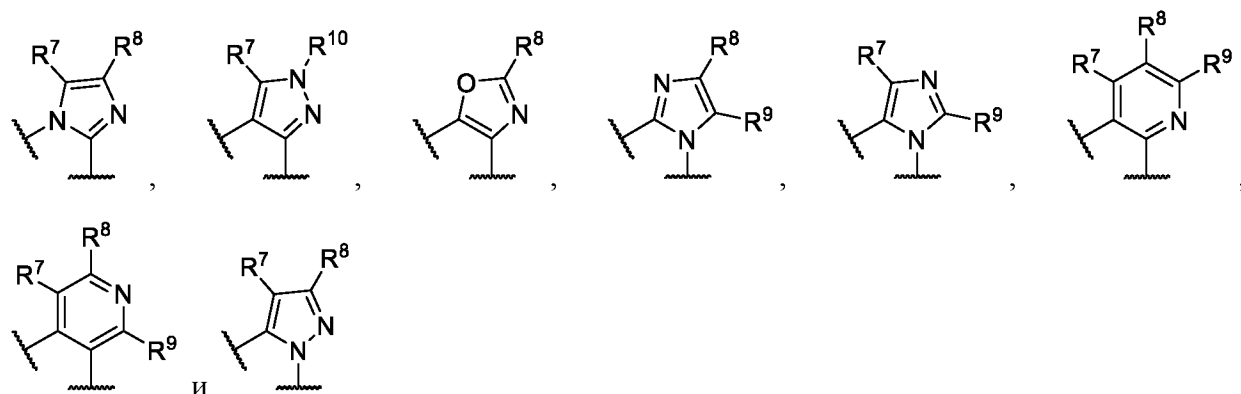
R^5 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, $-N(R^{17})_2$; и

R^6 представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси.

В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 атомов азота.

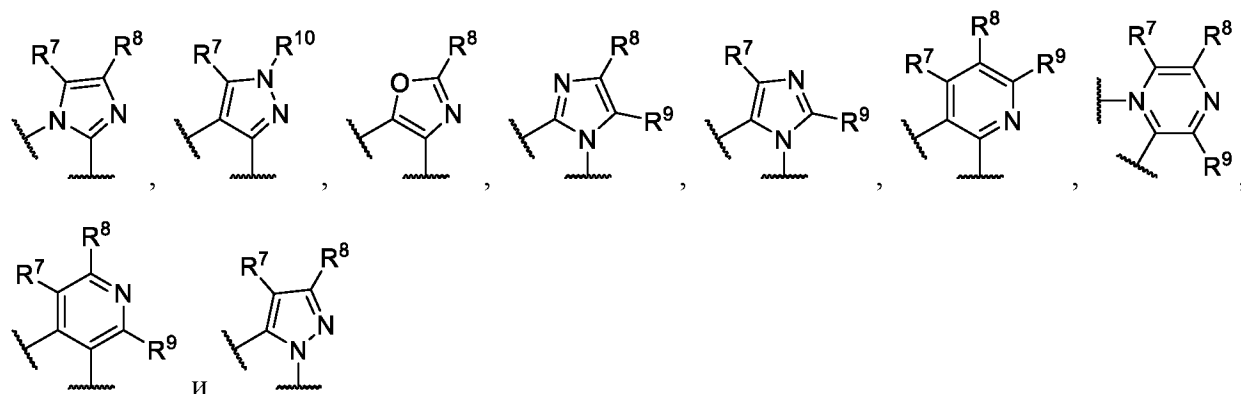
В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий от 1 до 3 атомов азота.

В определенных вариантах реализации кольцо В выбрано из



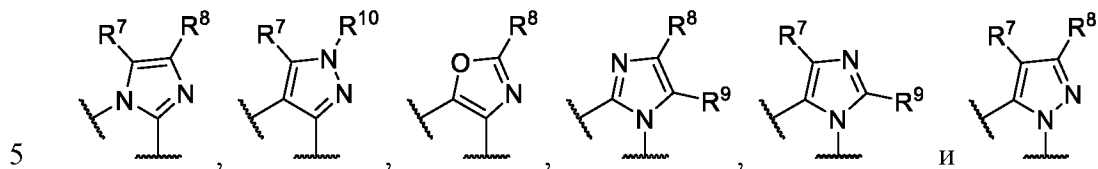
где каждый из R^7 , R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

В определенных вариантах реализации кольцо В выбрано из



где каждый из R^7 , R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

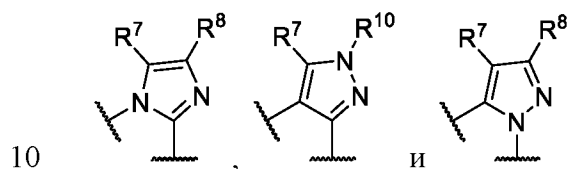
В определенных вариантах реализации кольцо В выбрано из



где каждый из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и

R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

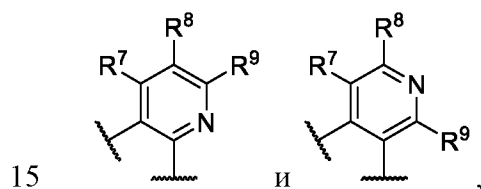
В определенных вариантах реализации кольцо В выбрано из



где каждый из R^7 и R^8 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и

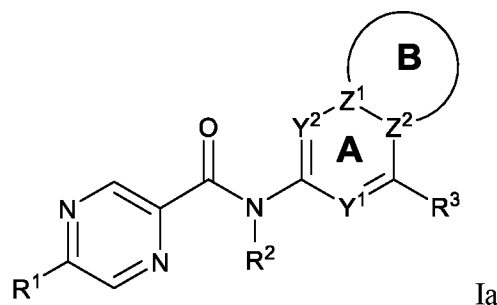
R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

В определенных вариантах реализации кольцо В выбрано из



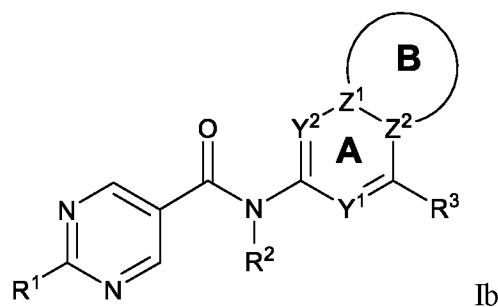
где каждый из R^7 , R^8 и R^9 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси.

В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы Ia:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где кольцо А, кольцо В, R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 и Z^2 определены в настоящем документе выше.

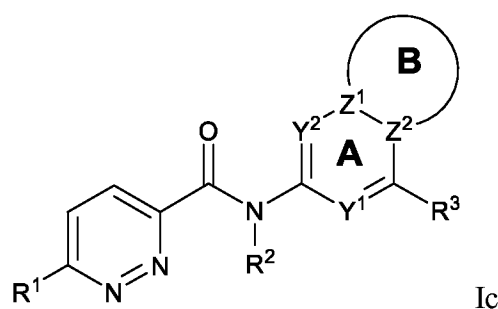
В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы Ib:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где кольцо A, кольцо B,

5 R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 и Z^2 определены в настоящем документе выше.

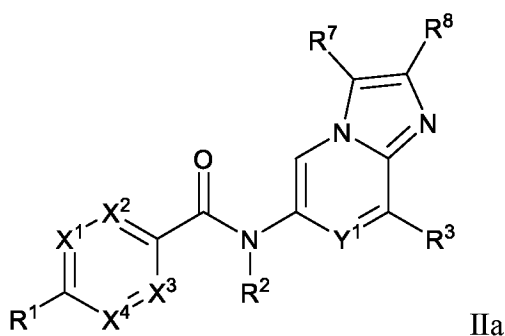
В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы Ic:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где кольцо A, кольцо B,

10 R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 , Z^1 и Z^2 определены в настоящем документе выше.

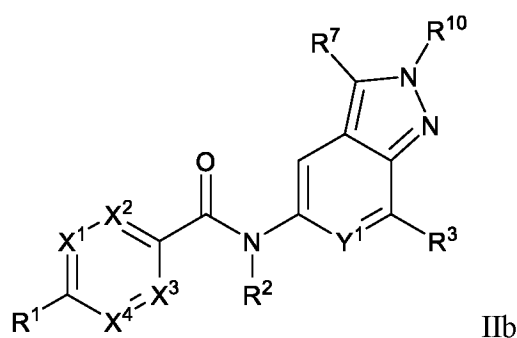
В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIa:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , X^1 ,

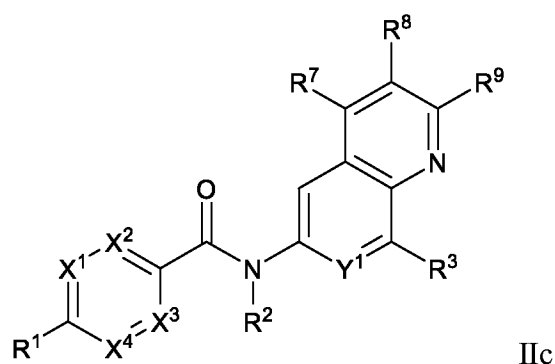
15 X^2 , X^3 , X^4 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIb:



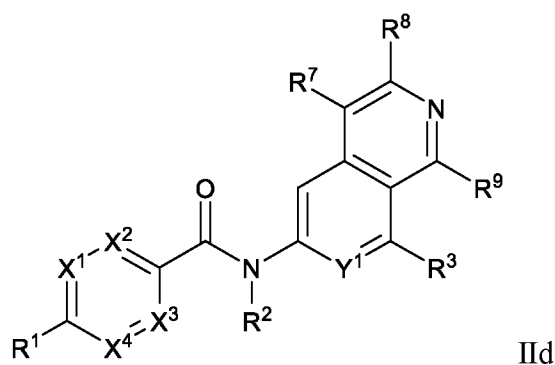
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{10} , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

5 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIc:



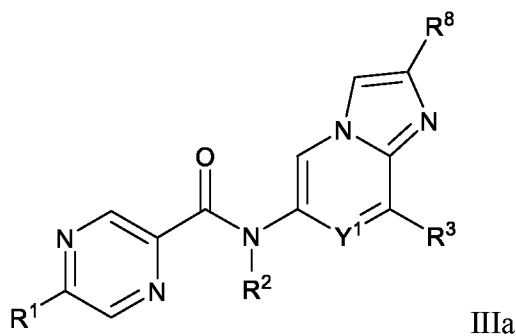
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

10 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIд:



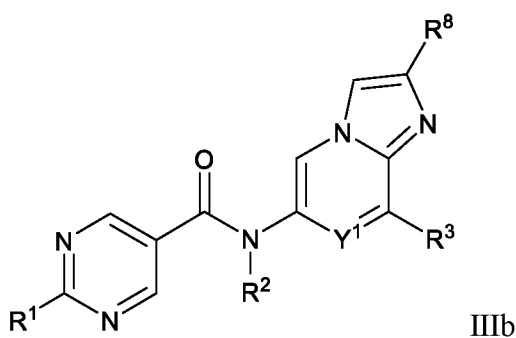
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

15 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIIа:



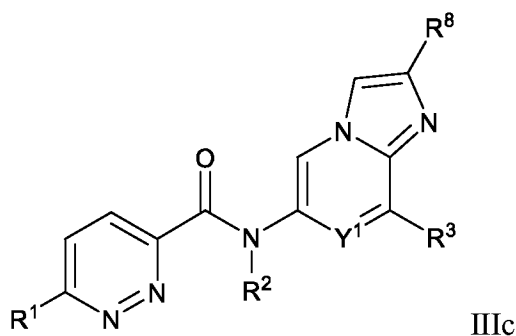
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

5 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIIb:



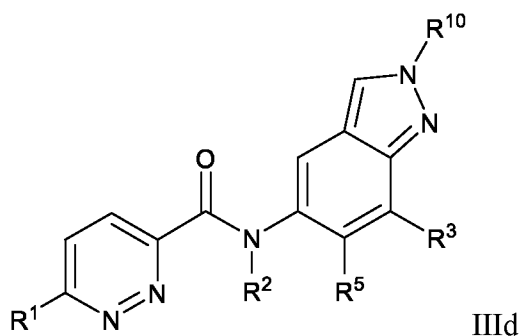
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

10 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIIc:



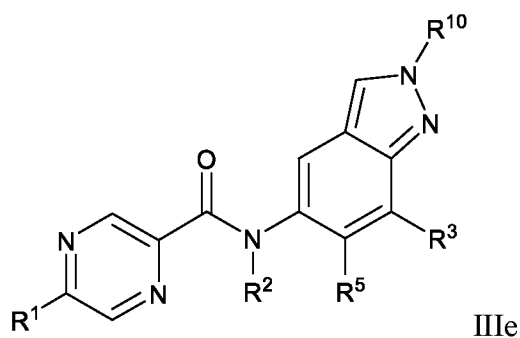
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^8 и Y^1 определены в настоящем документе выше.

15 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы IIId:



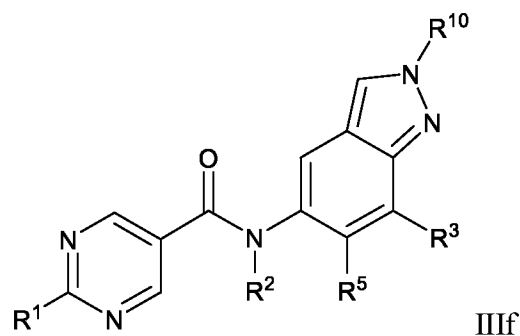
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{10} определены в настоящем документе выше.

5 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы III e:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{10} определены в настоящем документе выше.

10 В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы III f:



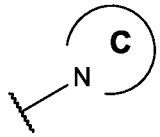
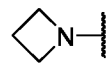
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 и R^{10} определены в настоящем документе выше.

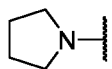
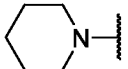
15 В определенных вариантах реализации L^1 отсутствует или представляет собой - $N(R^{12})$ -. В определенных вариантах реализации L^1 отсутствует.

В определенных вариантах реализации R^{11} представляет собой гетероцикл, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо

выбранных из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, гетероарила, гетероциклила, гетероциклил-C₁₋₆ алкила, -NH₂, -NHR¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C₁₋₆ алкилен-NH₂, -C₁₋₆ алкилен-NHR¹⁴, -C₁₋₆ алкилен-N(R¹⁴)₂ и -C(O)OR¹⁵; где каждый R¹⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила и гетероциклила, и каждый R¹⁴ необязательно содержит в качестве заместителя от одного до трех атомов галогена; и где R¹⁵ представляет собой C₁₋₆ алкил.

В определенных вариантах реализации R¹¹ представляет собой незамещенный гетероциклил. В определенных вариантах реализации R¹¹ представляет собой гетероциклил, содержащий в качестве заместителя метил.

10 В определенных вариантах реализации R¹¹ представляет собой , где кольцо C представляет собой 3-10-членный гетероциклил, содержащий 0, 1 или 2 дополнительных кольцевых атомов азота, необязательно содержащих в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³. В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой , содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³. В

15 определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой , содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³. В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой , содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³.

В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой 5-10-членный бициклический гетероциклил, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, 20 необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³.

В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой 5-10-членный спиробициклический гетероциклил, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³.

25 В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой 5-10-членный конденсированный бициклический гетероциклил, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³.

изопропиламино, *трет*-бутиламино, н-бутиламино, N-метиламинометила, N, N-диметиламинометила, 3,3-дифторциклобутиламино, тетрагидропираниламино, оксетаниламино и *трет*-бутоксикарбонила.

В определенных вариантах реализации R¹¹ необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо выбранных из фтора, метила, этила, метоксиэтокси, трифторметила, 2,2-дифторэтиламинометила, N-метил-2,2-дифторэтиламинометила, (3,3,3-трифторпроп-1-иламино)метила, циклопропила, 1-(циклопропиламино)-1-циклопропила, 1-пирролила, N-морфолинила, N-пирролидинила, N-пирролидинилметила, 2-пирролидинила, 1-метил-2-пирролидинила, 1-метил-2-пиперидина, 1-циклопропил-2-пиперидина, циклопропиламино, N-циклопропиламинометила, (1-метил-1-циклопропиламино)метила, N-*трет*-бутоксикарбонил-N-циклопропиламинометила, 1-(N-циклопропиламино)этила, N,N-дициклопропиламинометила, N-метоксиэтил-N-циклопропиламинометила, N-циклопропил-N-метиламино, N-циклопропил-N-метиламинометила, амина, аминометила, метиламино, этиламино, изопропиламино, изопропиламинометила, N-изопропил-N-аминометила, *трет*-бутиламино, н-бутиламино, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила, 3,3-дифторциклобутиламино, тетрагидропираниламино, оксетаниламино, (3-метокси-1-азетидинил)метила, (3-метокси-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-3-метил-1-пирролидинил)метила, 4-морфолинилметила и *трет*-бутоксикарбонила.

В определенных вариантах реализации R¹¹ необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо выбранных из 2,2-дифторэтиламинометила, N-метил-2,2-дифторэтиламинометила, (3,3,3-трифторпроп-1-иламино)метила, N-циклопропиламинометила, (1-метил-1-циклопропиламино)метила, N-*трет*-бутоксикарбонил-N-циклопропиламинометила, 1-(N-циклопропиламино)этила, N,N-дициклопропиламинометила, N-метоксиэтил-N-циклопропиламинометила, N-циклопропил-N-метиламино, N-циклопропил-N-метиламинометила, изопропиламинометила, N-изопропил-N-аминометила, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила, (3-метокси-1-азетидинил)метила, (3-метокси-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-3-метил-1-пирролидинил)метила и 4-морфолинилметила.

В определенных вариантах реализации R¹¹ необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо выбранных из амина, метиламино, этиламино, изопропиламино, *трет*-бутиламино, н-бутиламино, циклопропиламино, N-циклопропил-N-метиламино, 3,3-дифторциклобутиламино, тетрагидропираниламино и оксетаниламино.

В определенных вариантах реализации два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N. В определенных вариантах реализации один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

В определенных вариантах реализации Y^2 отсутствует или представляет собой CR^6 или N.

- 5 В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой $-L^1-R^{11}$, где L^1 представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹²)-, -C₁₋₃ алкилен-, -O-C₁₋₃ алкилен-, -N(R¹²)-C₁₋₃ алкилен- или отсутствует, и R^{11} представляет собой C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероциклил, где R^{11} необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .
- 10 В некоторых вариантах реализации каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, гидрокси, C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ гидроксиалкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C₆₋₁₀ арила, необязательно содержащего в качестве заместителя
- 15 R^{16} , C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , OR¹⁴, -NH₂, -NHR¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C₁₋₆ алкилен-NH₂, -C₁₋₆ алкилен-NHR¹⁴, -C₁₋₆ алкилен-N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NHR¹⁵, -C(O)N(C₁₋₄ алкил)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)C(O)R¹⁵, -NHS(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)S(O)R¹⁵, -NHS(O)₂R¹⁵ и -N(C₁₋₄ алкил)S(O)₂R¹⁵; каждый R^{14} независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероциклила; и каждый R^{14} необязательно содержит в качестве заместителя от одной
- 25 до шести групп, выбранных из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила или -NHSO₂-арил-N(CH₃)₂; каждый R^{15} независимо представляет собой водород, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероциклил; каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, циано, гидрокси, -NH₂, -NHR²¹, -N(R²¹)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, OR²¹ или C₃₋₁₀ циклоалкил; и каждый R^{21} независимо
- 30 выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероциклила, и каждый R^{21} необязательно содержит в качестве заместителя от одной до шести групп, выбранных из галогена или C₁₋₃ алкокси.

В определенных вариантах реализации R^2 представляет собой водород.

- В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой галоген. В определенных
- 35

вариантах реализации R^3 представляет собой фтор. В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкокси. В определенных вариантах реализации R^3 представляет собой метокси.

5 В определенных вариантах реализации каждый R^4 представляет собой водород. В определенных вариантах реализации один R^4 представляет собой галоген, а остальные представляют собой водород.

В определенных вариантах реализации R^5 представляет собой водород. В определенных вариантах реализации R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси. В определенных вариантах реализации R^5 представляет собой метокси.

В определенных вариантах реализации R^6 представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации R^7 представляет собой водород.

В определенных вариантах реализации R^8 представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^8 представляет собой метил.

15 В определенных вариантах реализации R^9 представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^9 представляет собой метил.

В определенных вариантах реализации R^{10} представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^{10} представляет собой метил.

В определенных вариантах реализации L^1 отсутствует.

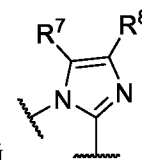
20 В определенных вариантах реализации Y^1 представляет собой CR^5 . В определенных вариантах реализации Y^1 представляет собой N. В определенных вариантах реализации Y^1 представляет собой CH.

В определенных вариантах реализации Y^2 представляет собой CR^6 . В определенных вариантах реализации Y^2 представляет собой N. В определенных вариантах реализации Y^2 представляет собой CH.

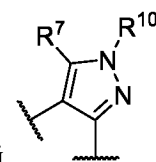
В определенных вариантах реализации Y^3 представляет собой CR^3 . В определенных вариантах реализации Y^3 представляет собой CH.

В определенных вариантах реализации кольцо В содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, при этом доступный атом(ы) углерода в кольце В необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} галогеналкокси, при этом доступный атом азота в кольце В необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

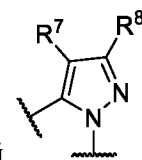
В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой



В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой



В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой



В определенных вариантах реализации каждый R^{13} независимо выбран из галогена,

- 5 C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклила, необязательно содержащий в качестве заместителя R^{16} , $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$, где R^{16} и R^{14} определены в настоящем документе выше. В определенных вариантах реализации каждый R^{13} независимо выбран из $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14}
- 10 и $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$, где R^{14} определен в настоящем документе выше. В определенных вариантах реализации каждый R^{13} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} и $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$, где R^{14} определен в настоящем документе выше. В определенных вариантах реализации гетероциклил R^{13} содержит один кольцевой атом азота. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя R^{16} , при этом указанный гетероциклил содержит один кольцевой атом азота.
- 15

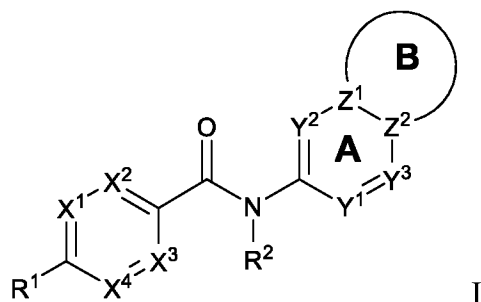
- В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-NH_2$, $-NHR^{14}$ или $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} , при этом R^{14} определен в настоящем документе выше. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-NHR^{14}$ или $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} , при этом R^{14} определен в настоящем документе выше. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-NHR^{14}$ или $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} и R^{14} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-NH$ -циклопропил. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-NH$ -метил. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-CH_2-NH$ -циклопропил. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-CH_2-NH$ -метил. В определенных вариантах реализации R^{13} представляет собой $-CH_2$ -гетероциклил, необязательно содержащий в качестве заместителя R^{16} , где R^{16} определен в настоящем документе выше.
- 20
- 25

В определенных вариантах реализации R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^{14} представляет собой C_{1-6} алкил, содержащий в качестве заместителя от одного до шести атомов фтора. В определенных вариантах реализации R^{14} представляет собой метил. В определенных вариантах реализации R^{14} представляет собой C_{3-10} циклоалкил. В определенных вариантах реализации R^{14} представляет собой циклопропил.

В определенных вариантах реализации R^{15} представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

В определенных вариантах реализации R^{16} представляет собой амино, алкиламино или диалкиламино. В определенных вариантах реализации каждый R^{16} независимо представляет собой $-NH_2$, $-NHR^{21}$ или $-N(R^{21})_2$; и каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила или C_{3-10} циклоалкила. В определенных вариантах реализации каждый R^{16} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или OR^{21} , при этом R^{21} определен в настоящем документе выше.

В определенных вариантах реализации предложено соединение формулы I:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^4 или N, при этом по меньшей мере два, но не более трех из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

Y^1 представляет собой CR^5 или N;

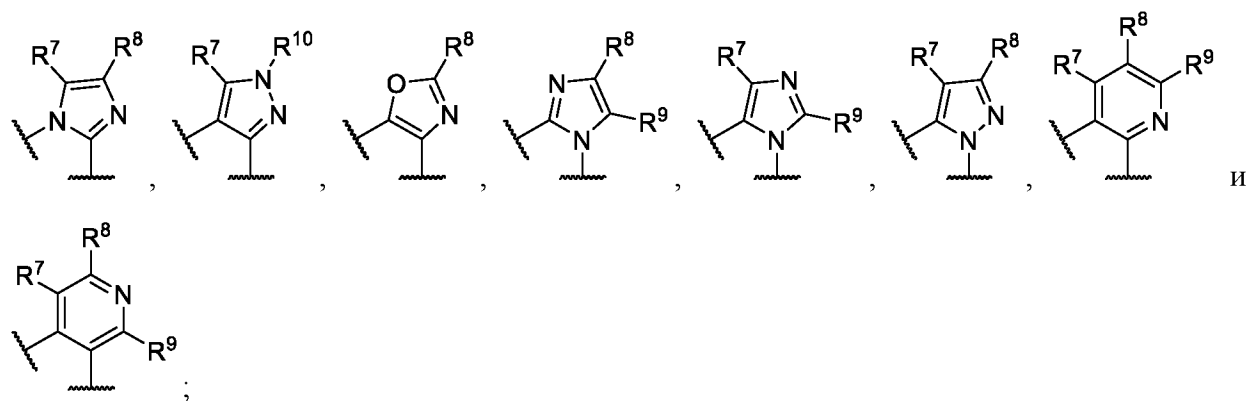
Y^2 представляет собой CR^6 или N;

Y^3 представляет собой CR^3 или N;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой C или N;

кольцо A и кольцо B вместе образуют 9-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 кольцевых атомов азота; и

кольцо B выбрано из



R^1 представляет собой $-L^1-R^{11}$, где L^1 представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^{12})-$ или отсутствует, и R^{11} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, гетероарил или гетероцикл, где R^{11} необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} ;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R^{13} независимо выбран из галогена, циано, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} гидроксиполуалкила, C_{3-10} циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{3-10} циклоалкил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{6-10} арила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , C_{6-10} арил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероарил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , гетероциклил- C_{1-6} алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R^{16} , OR^{14} , $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$, $-C(O)R^{15}$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NHR^{15}$, $-C(O)N(C_{1-4} \text{ алкил})R^{15}$, $-S(O)_2R^{15}$, $-S(O)R^{15}$, $-NHC(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})C(O)R^{15}$, $-NHS(O)R^{15}$, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})S(O)R^{15}$, $-NHS(O)_2R^{15}$ и $-N(C_{1-4} \text{ алкил})S(O)_2R^{15}$;

каждый R¹⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероциклила, и каждый R¹⁴ необязательно содержит в качестве заместителя от одного до трех атомов галогена;

каждый R¹⁵ независимо представляет собой водород, -ОН, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппы, амино, алкиламино, диалкиламино или C₁₋₆ алкил;

R² представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R^3 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$;

где каждый R^{17} независимо представляет собой C_{1-4} алкил или два R^{17} соединены посредством любых промежуточных атомов с образованием 3-6-членного гетероцикла;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

R^5 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$, $-N(R^{17})_2$;

R^6 представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

каждый из R^7 , R^8 и R^9 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси; и

R^{10} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил.

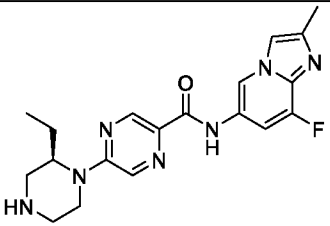
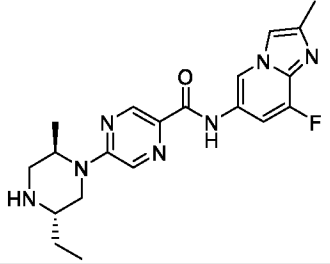
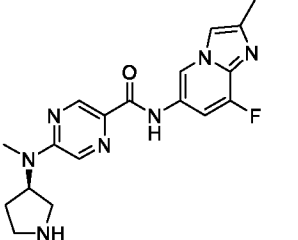
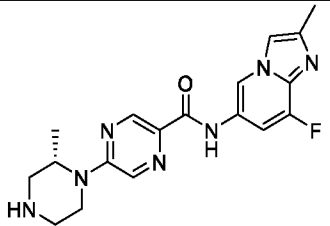
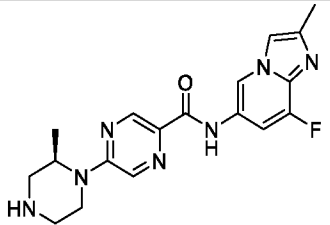
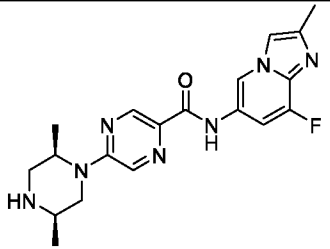
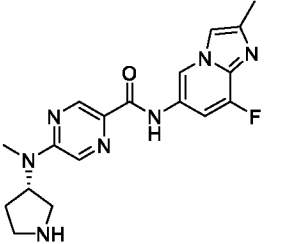
В определенных вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

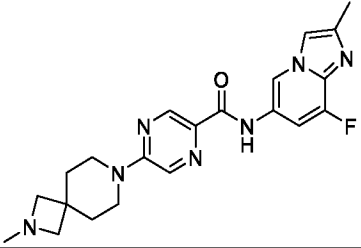
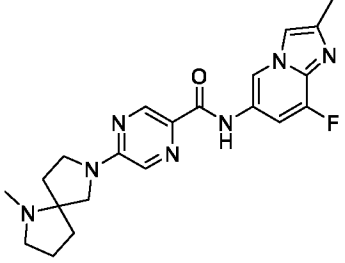
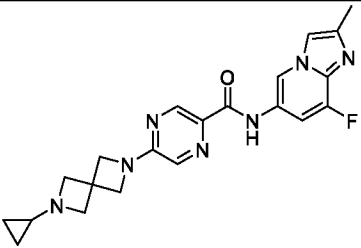
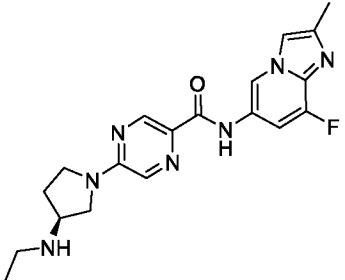
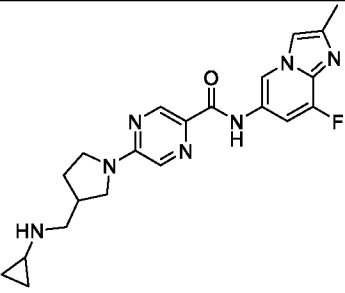
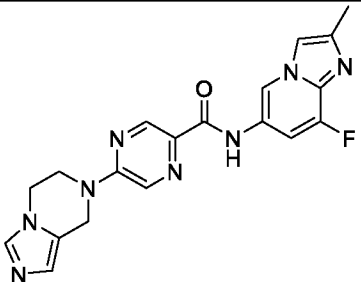
В определенных вариантах реализации предложен способ лечения болезни Хантингтона у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе.

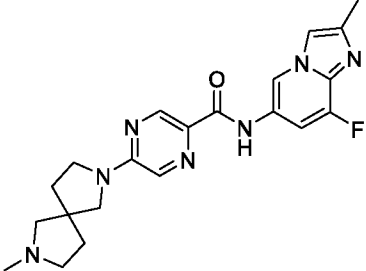
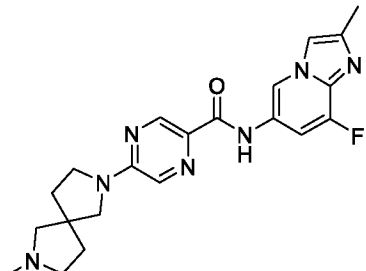
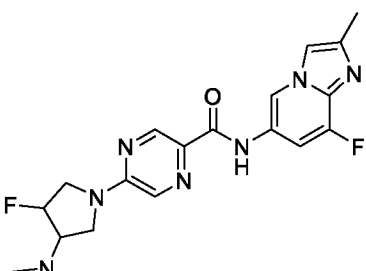
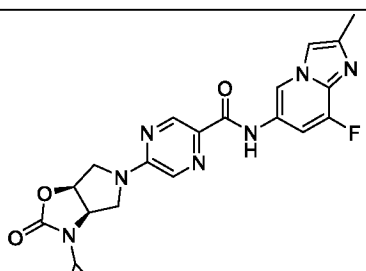
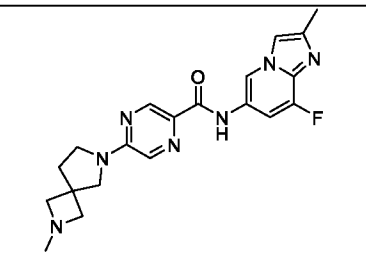
В определенных вариантах реализации предложен способ лечения болезни Хантингтона у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции, описанных в настоящем документе, в комбинации со вторым активным агентом.

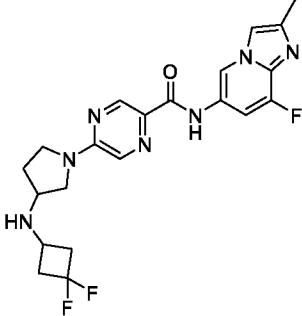
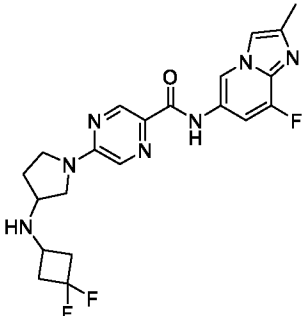
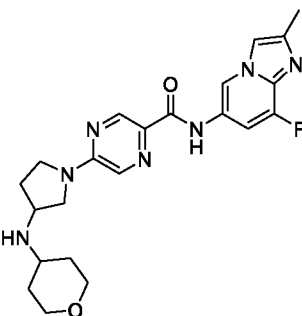
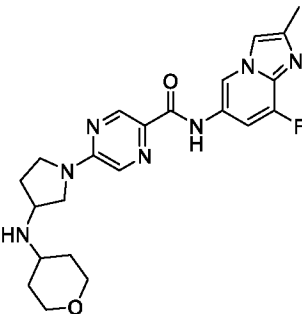
Также предложено соединение, или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, выбранное из таблицы 1:

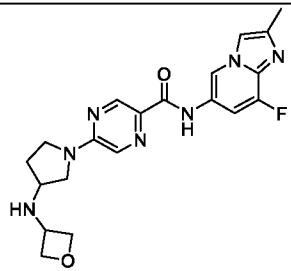
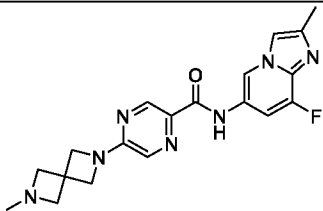
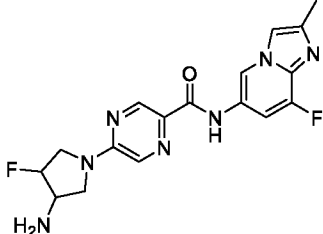
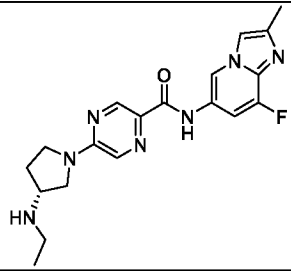
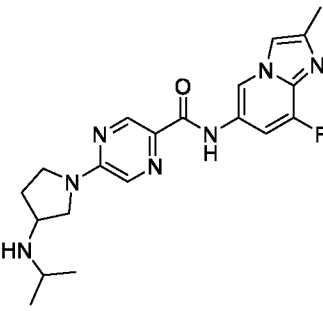
Таблица 1

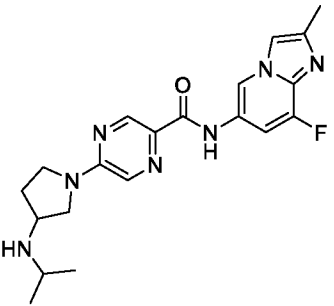
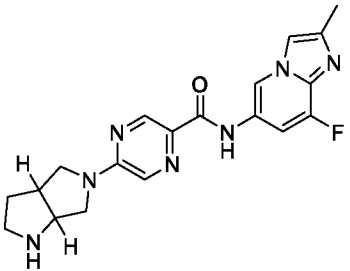
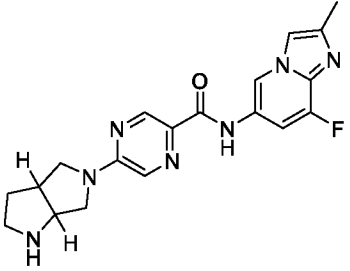
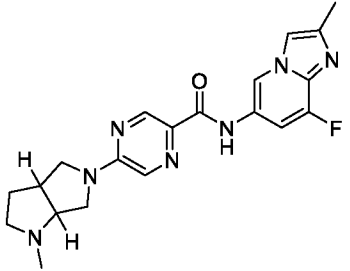
Пример	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

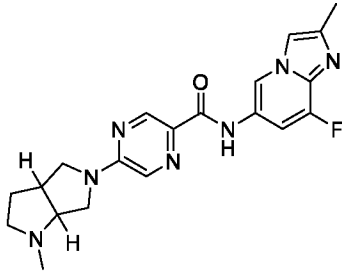
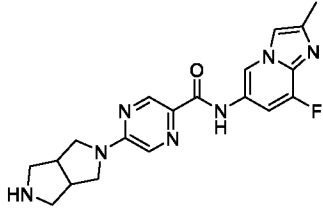
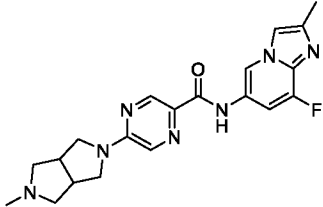
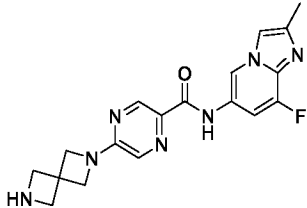
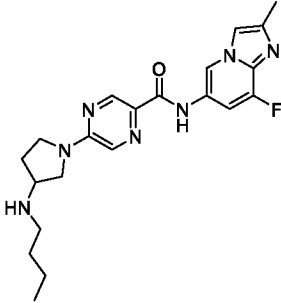
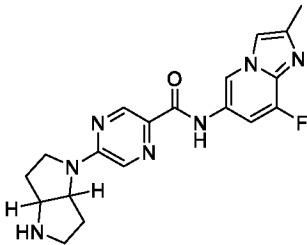
8	
9	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
10	
11	
12	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
13	

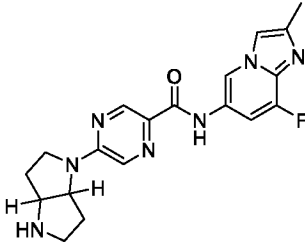
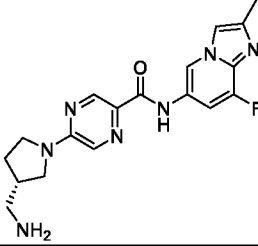
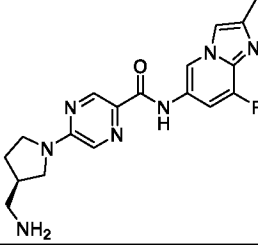
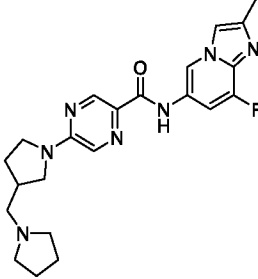
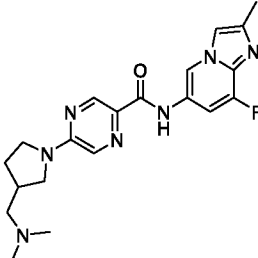
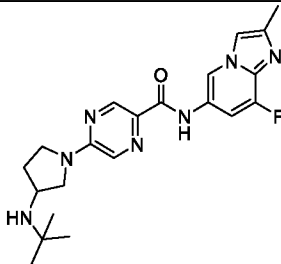
14	 Энантиомер 2
15	 Энантиомер 1
16	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
17	
18	

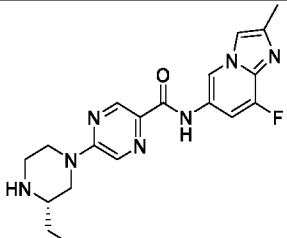
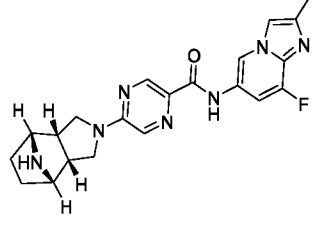
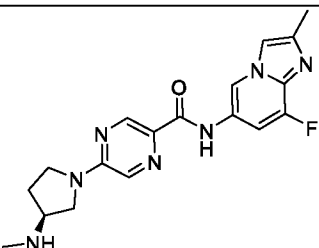
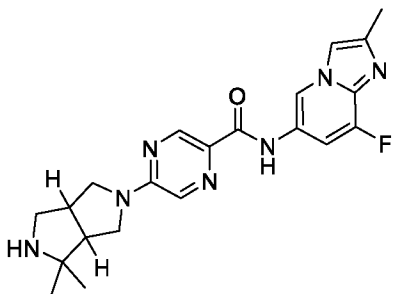
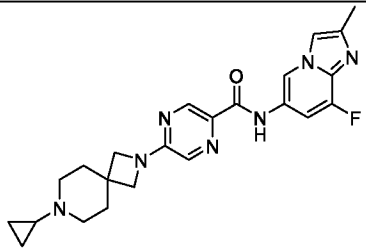
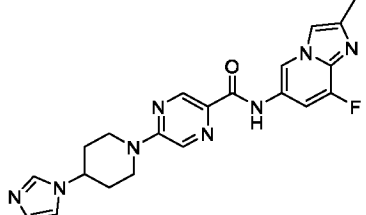
19	 Энантиомер 1
20	 Энантиомер 2
21	 Энантиомер 2
22	 Энантиомер 1

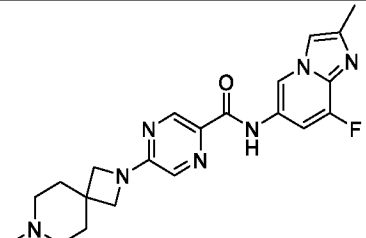
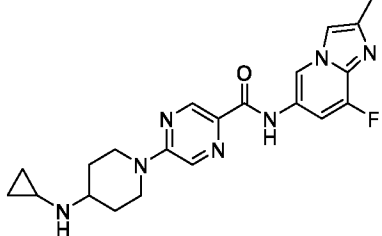
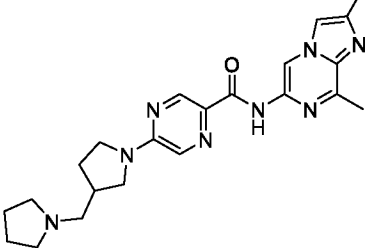
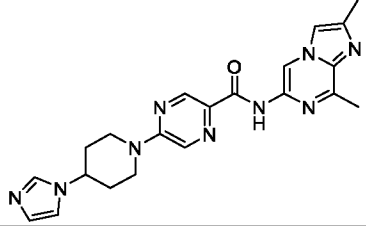
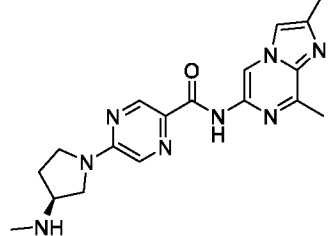
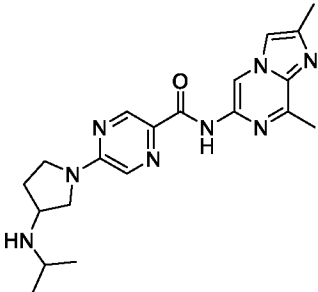
23	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
24	
25	 Цис-Изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2
26	
27	 Энантиомер 1

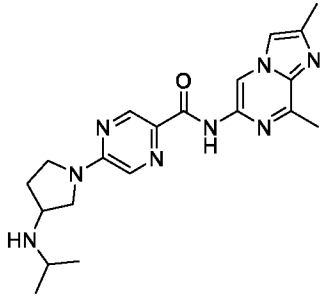
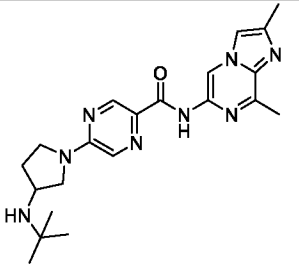
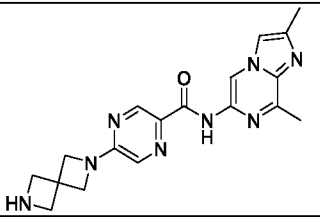
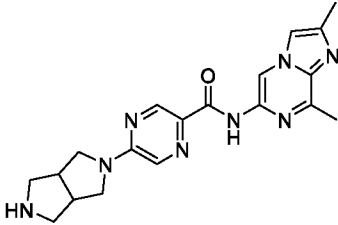
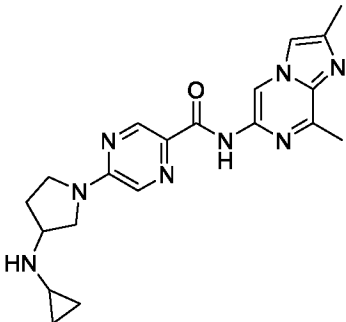
28	 Энантиомер 2
29	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
30	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
31	 Цис-Изомер, Энантиомер 1

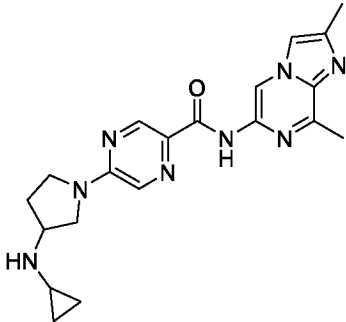
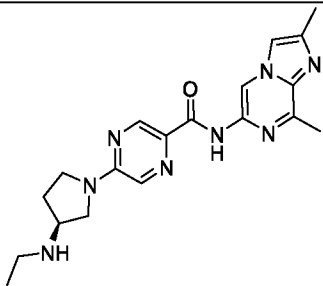
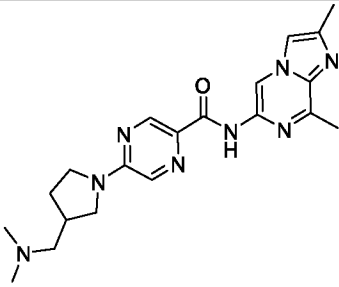
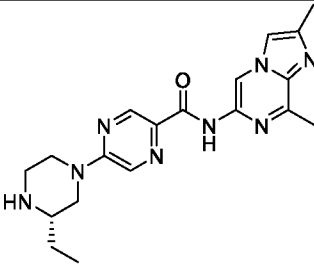
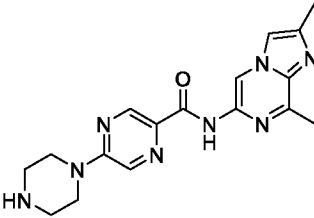
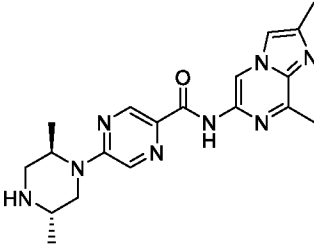
32	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
33	
34	
35	
36	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
37	 Цис-Изомер, Энантиомер 2

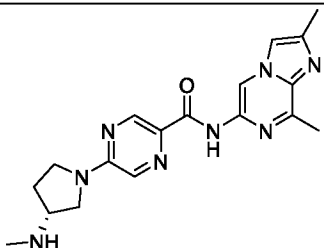
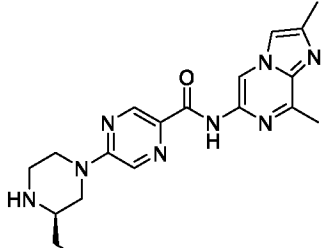
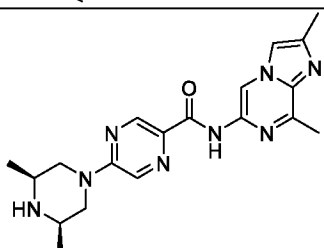
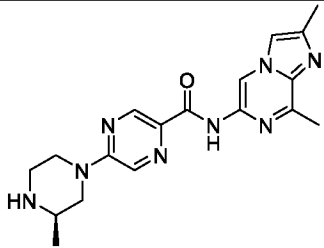
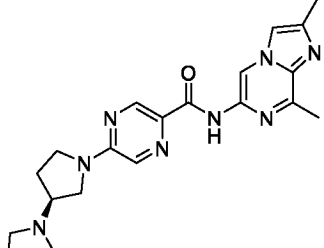
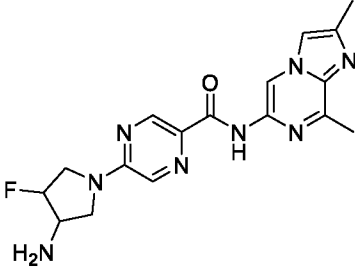
38	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
39	
40	
41	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
42	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
43	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2

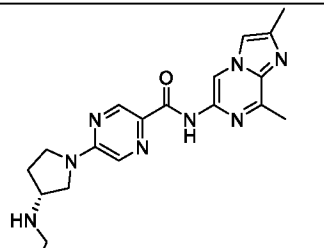
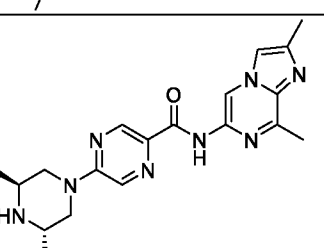
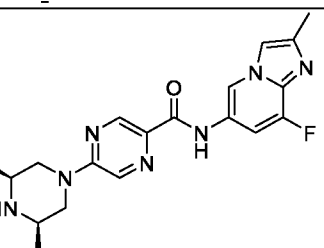
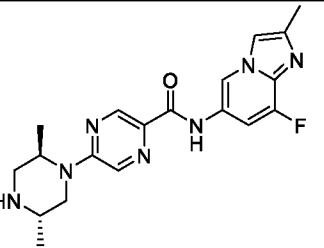
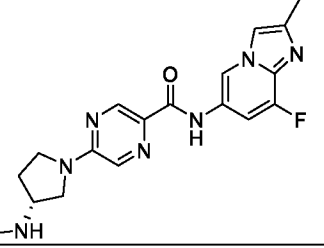
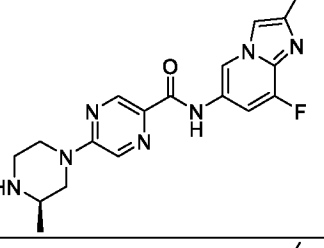
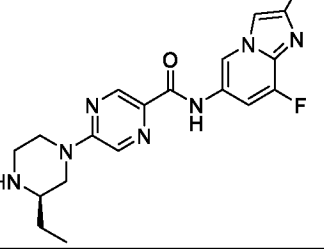
44	
45	
46	
47	 Цис-Изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2
48	
49	

50	
51	
52	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
53	
54	
55	 Энантиомер 1

56	 Энантиомер 2
57	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
58	
59	
60	 Энантиомер 2

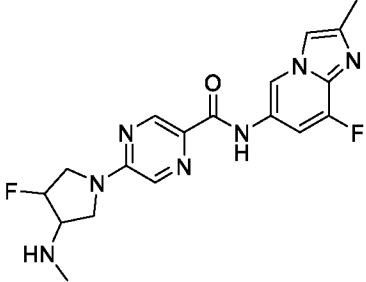
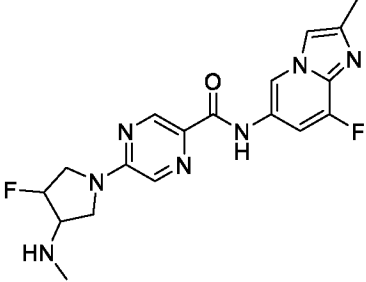
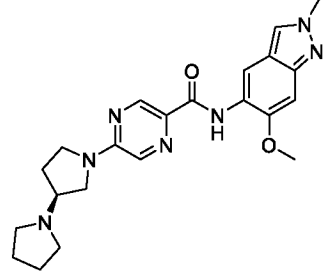
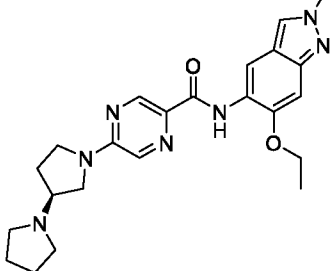
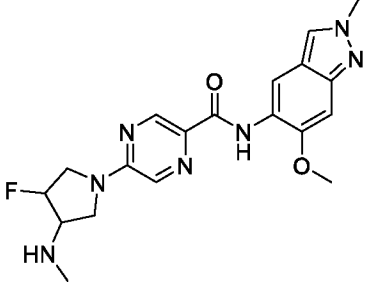
61	 Энантиомер 1
62	
63	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
64	
65	
66	

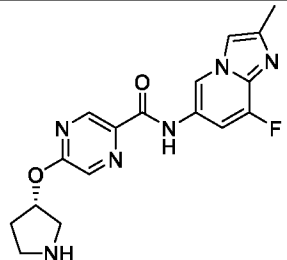
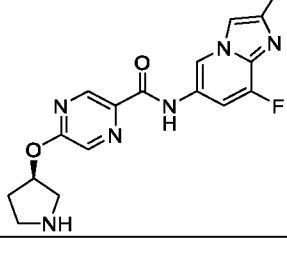
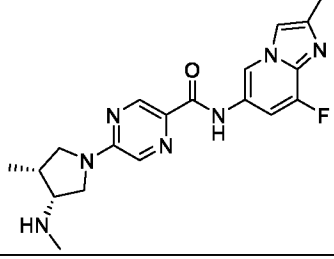
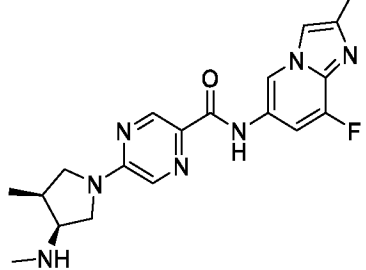
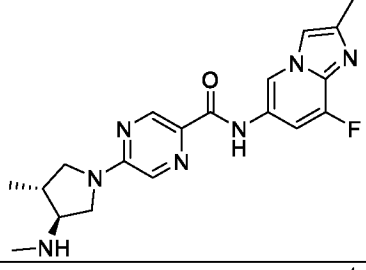
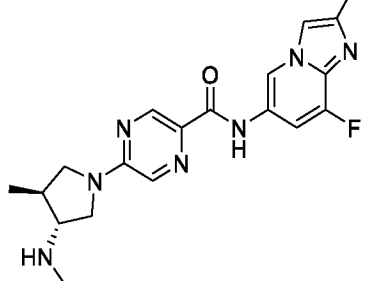
67	
68	
69	
70	
71	
72	 Транс-Изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2

73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	

80	
81	
82	
83	
84	 Энантиомер 1

85	 Энантиомер 2
86	
87	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
88	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
89	 Транс-Изомеры, Энантиомер 1 и Энантиомер 2

90	 Транс-Изомеры, Энантиомер 1 и Энантиомер 2
91	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
92	
93	
94	 Цис-Изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2

95	
96	
97	
98	
99	
100	

113	
114	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
115	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
116	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
117	

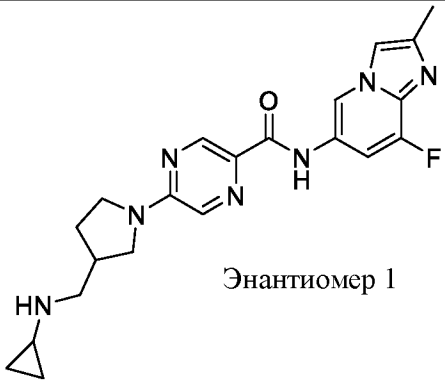
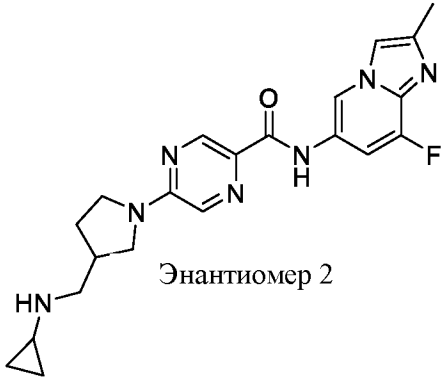
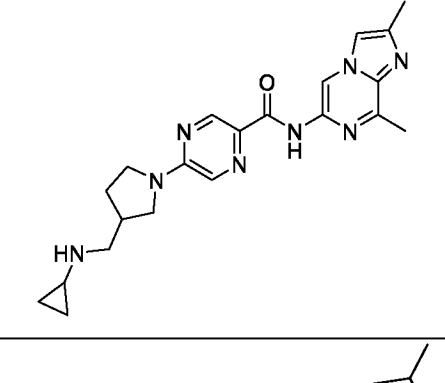
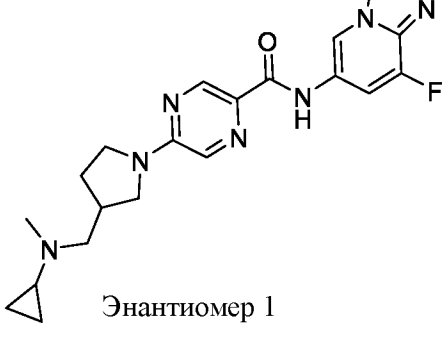
118	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
119	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
120	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
121	
122	

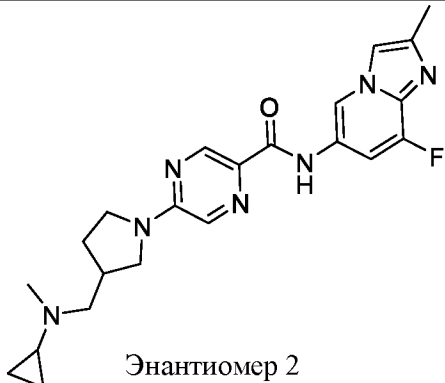
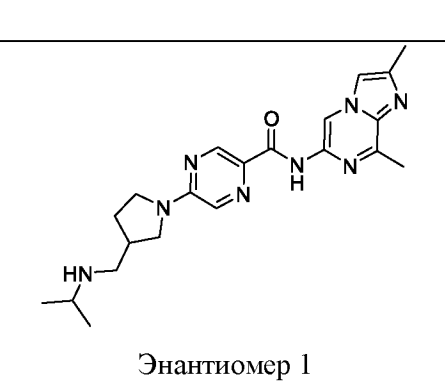
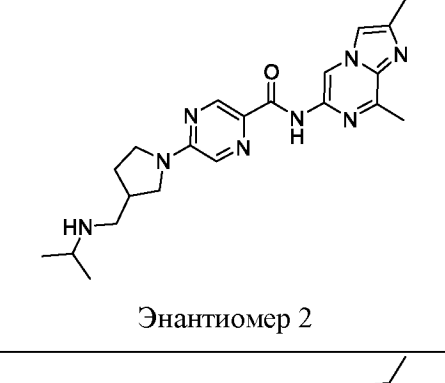
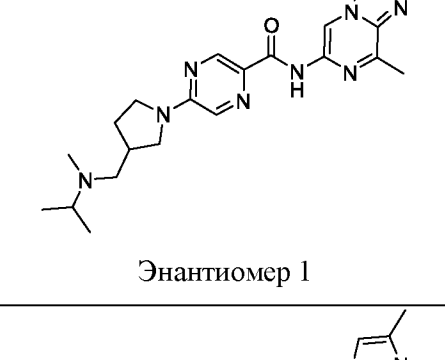
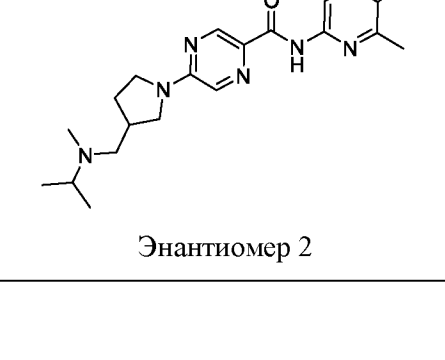
123	
124	
125	
126	
127	
128	

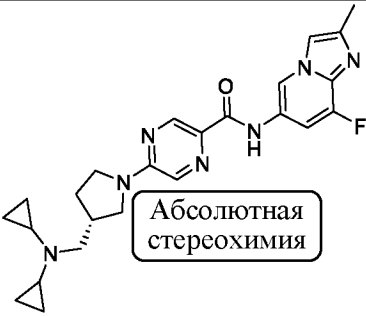
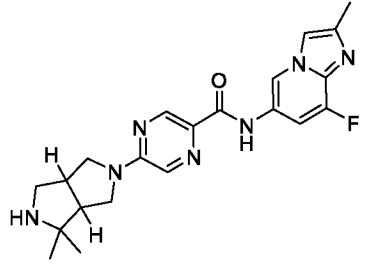
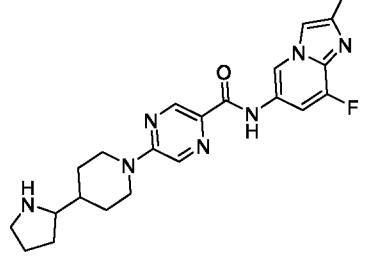
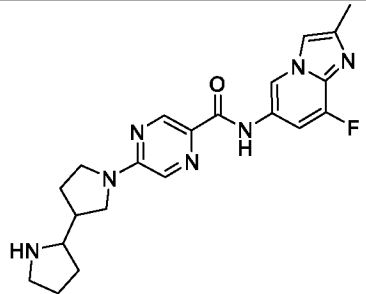
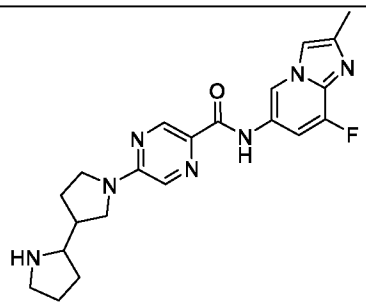
129	
130	
131	
	Энантиомер 1 + Энантиомер 2
132	
	Энантиомер 1 + Энантиомер 2
133	
134	
	Цис-изомер

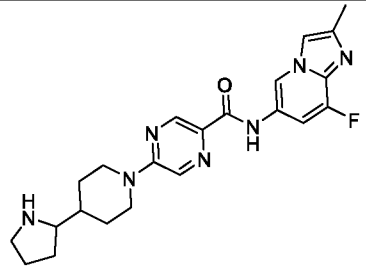
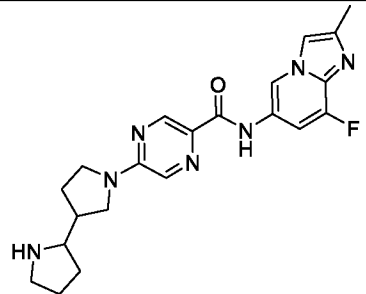
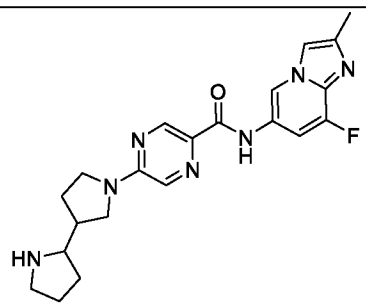
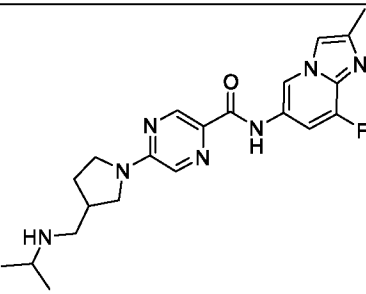
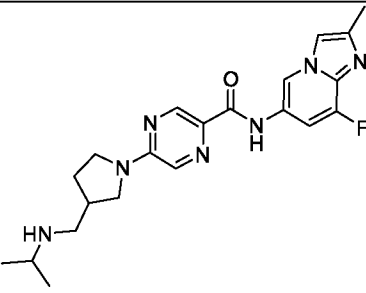
135	
136	
137	
	Цис-Изомер, Энантиомер 1
138	
	Цис-Изомер, Энантиомер 2
139	
	Цис-Изомер, Энантиомер 1

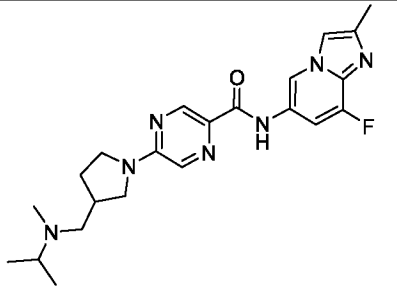
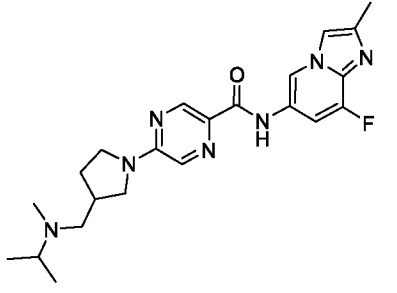
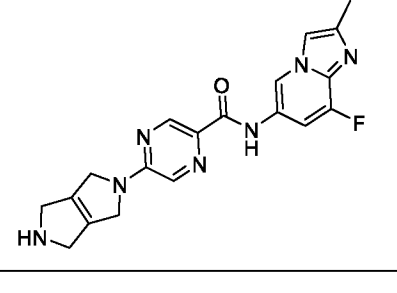
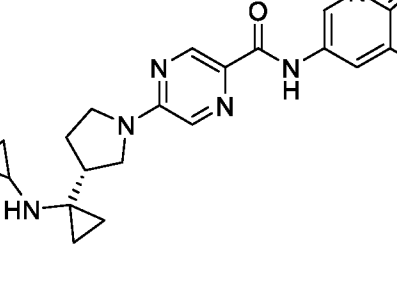
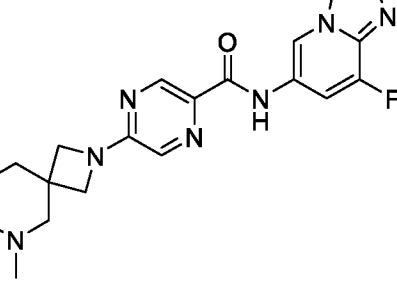
140	
141	
142	
	Энантиомер 1
143	
	Энантиомер 1 + Энантиомер 2
144	

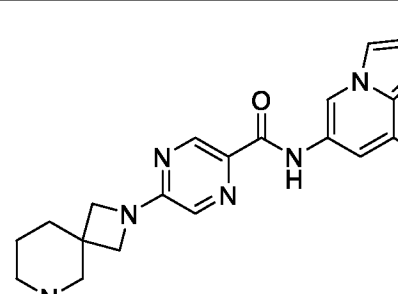
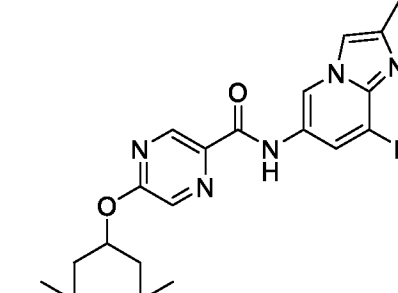
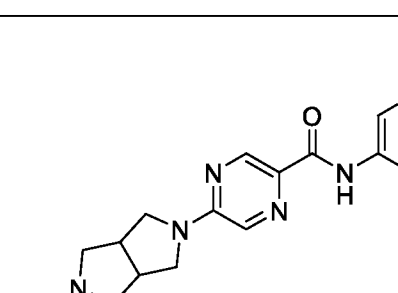
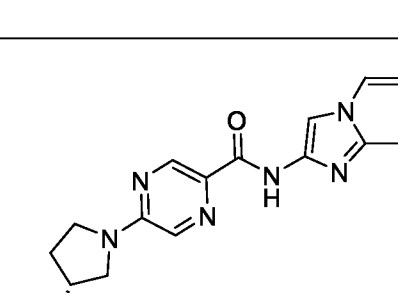
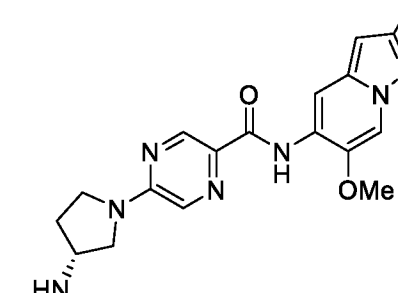
148	 Энантиомер 1
149	 Энантиомер 2
150	
151	 Энантиомер 1

152	 Энантиомер 2
153	 Энантиомер 1
154	 Энантиомер 2
155	 Энантиомер 1
156	 Энантиомер 2

157	 Абсолютная стереохимия
158	
159	 Энантиомер 1
160	 Сtereoизомер 1
161	 Сtereoизомер 2

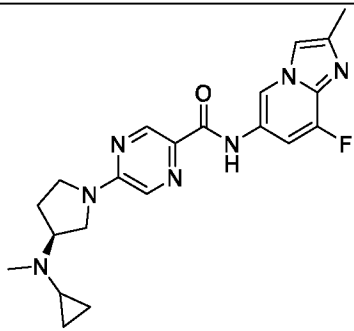
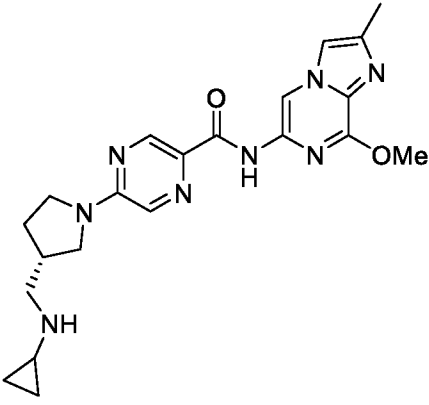
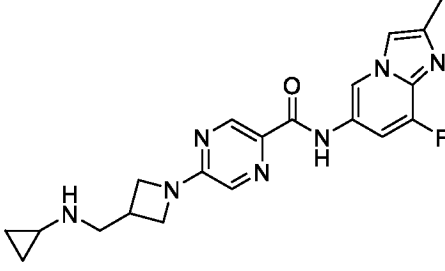
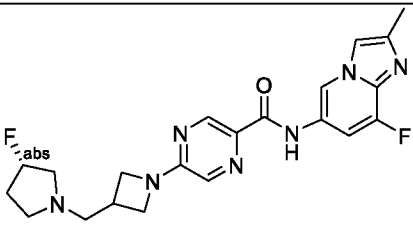
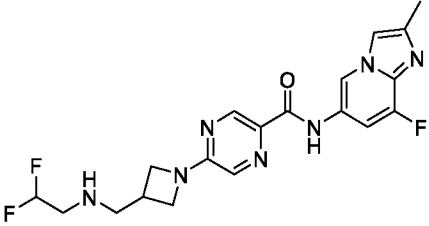
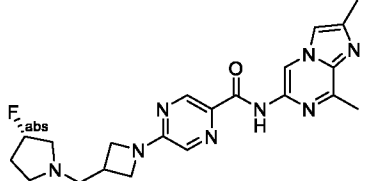
162	 Энантиомер 2
163	 Сtereoизомер 3
164	 Сtereoизомер 4
165	 Энантиомер 1
166	 Энантиомер 2

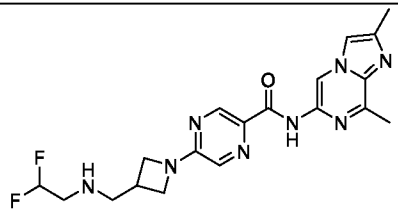
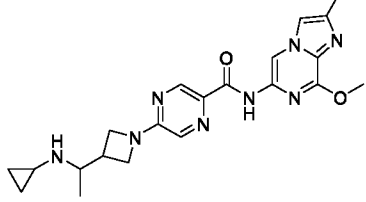
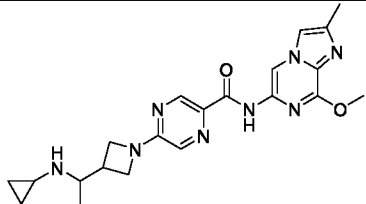
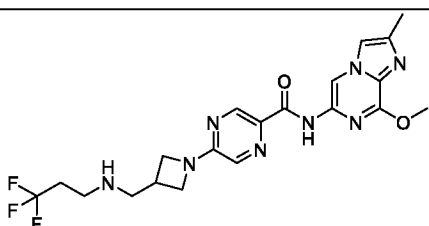
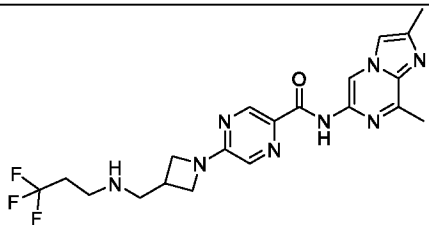
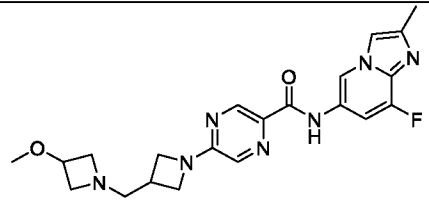
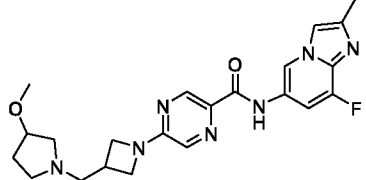
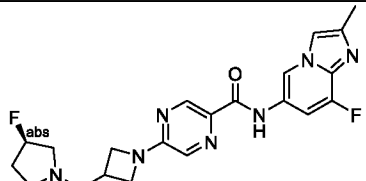
167	
168	Энантиомер 1
169	
170	Энантиомер 2
171	
172	
173	

172	
173	
174	
175	
176	

177	
178	
179	
180	
181	
182	

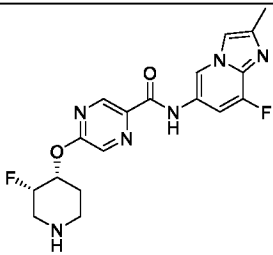
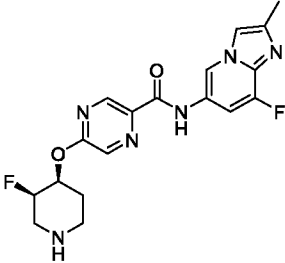
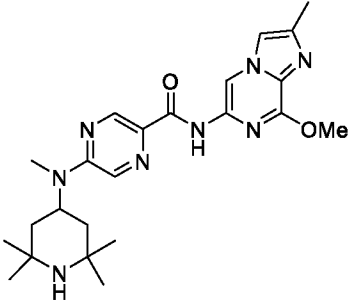
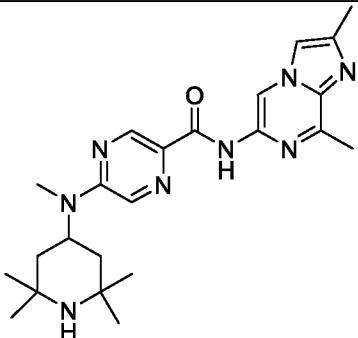
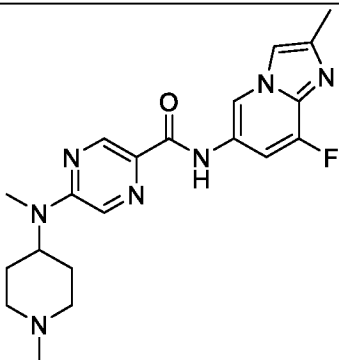
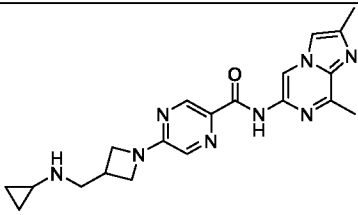
183	
184	
185	
186	
187	

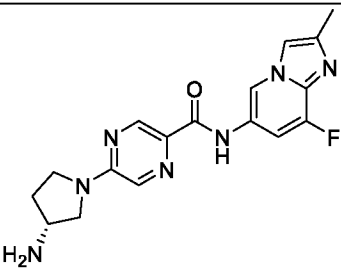
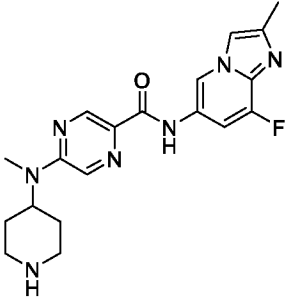
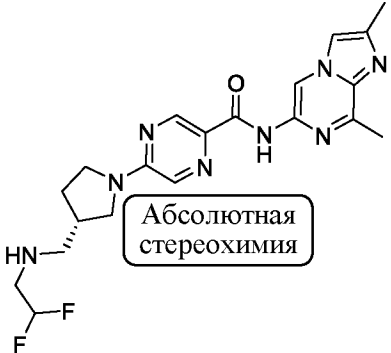
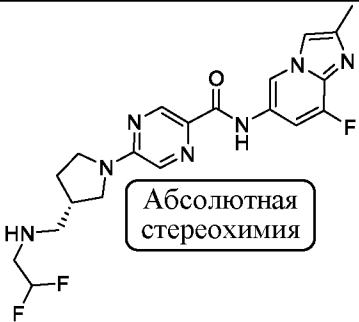
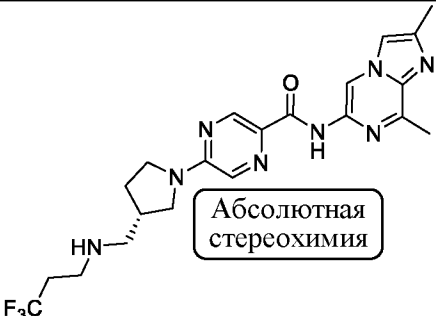
188	
189	
190	
191	
192	
193	

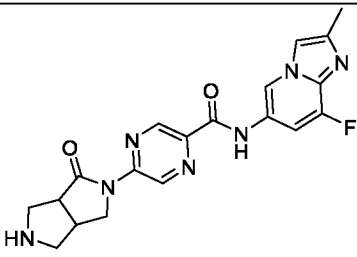
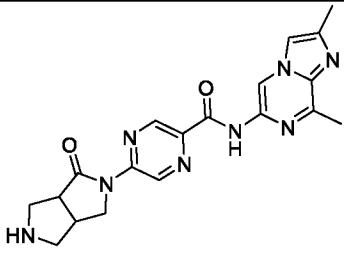
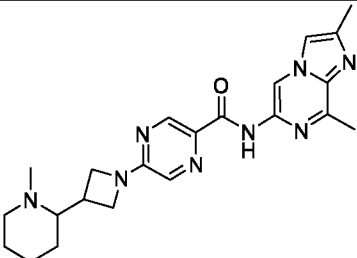
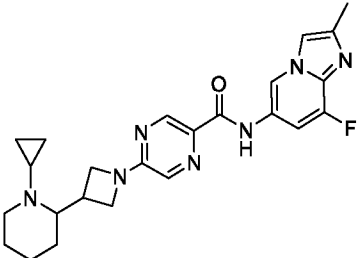
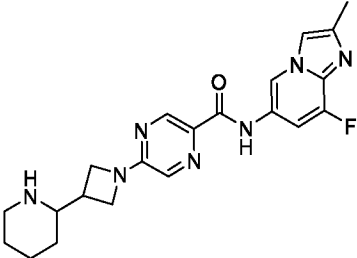
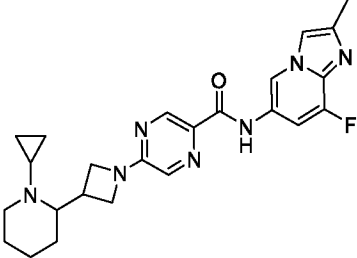
194	
195	 Энантиомер 1
196	 Энантиомер 2
197	
198	
199	
200	
201	

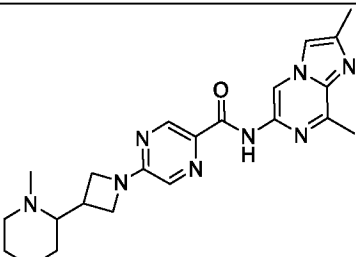
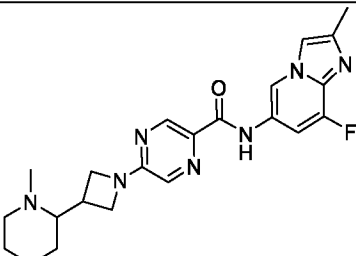
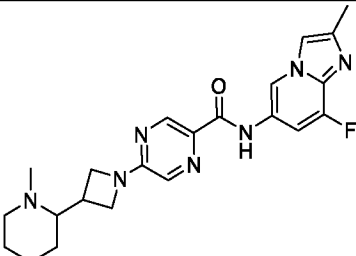
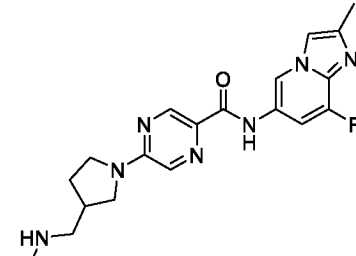
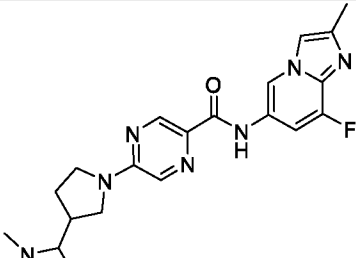
202	
203	
204	
205	
206	
207	

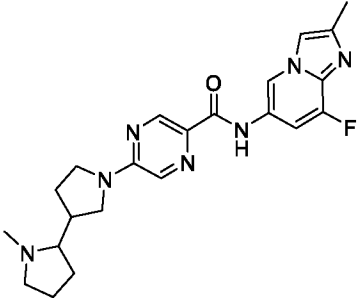
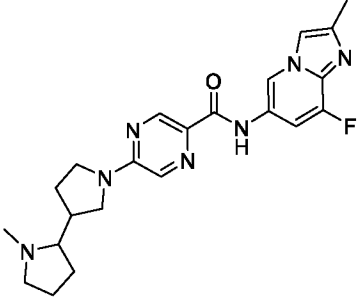
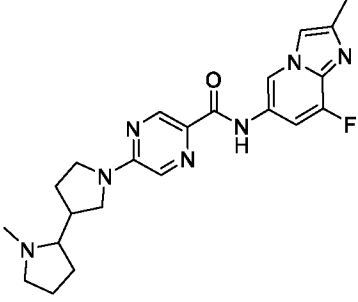
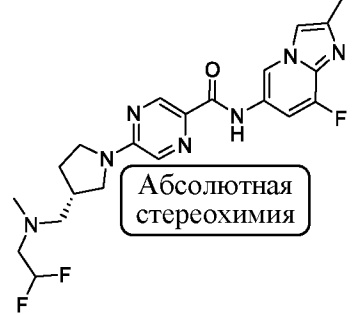
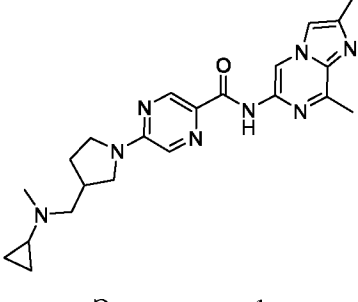
208	
209	
210	
211	
212	
213	

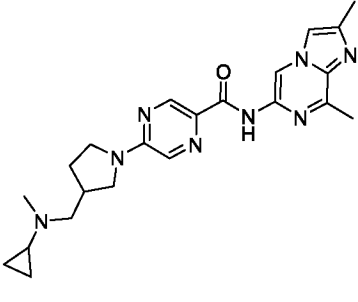
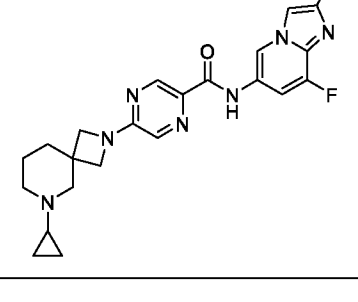
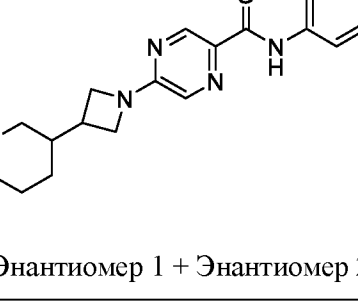
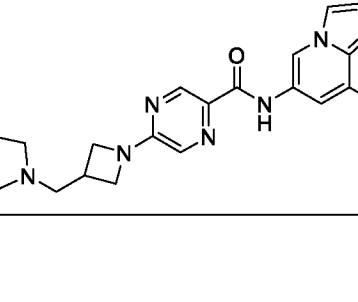
214	
215	
216	
217	
218	
219	

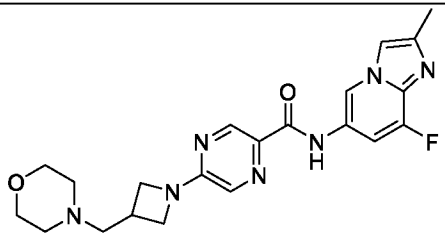
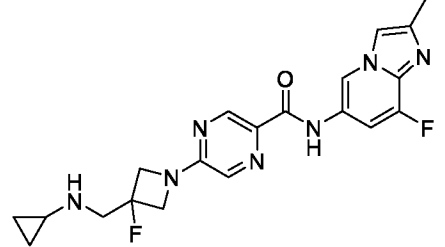
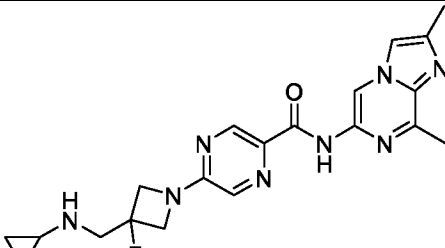
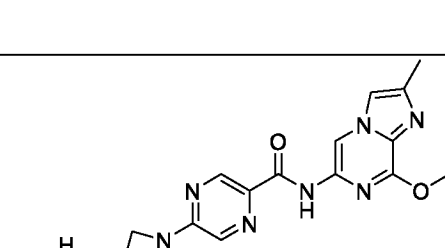
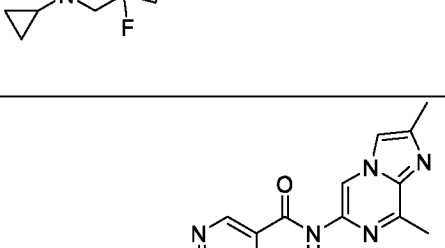
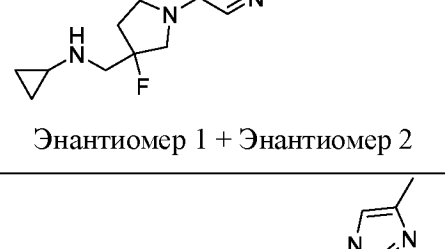
220	
221	
222	 Абсолютная стереохимия
223	 Абсолютная стереохимия
224	 Абсолютная стереохимия

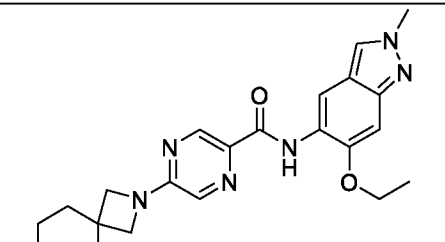
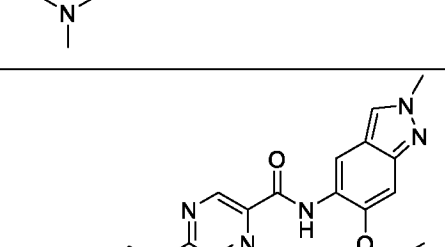
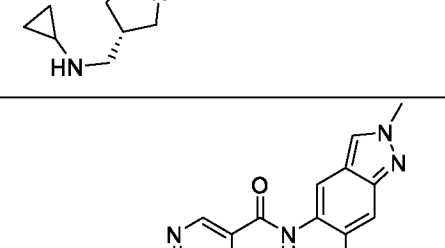
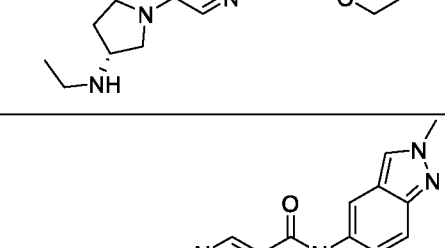
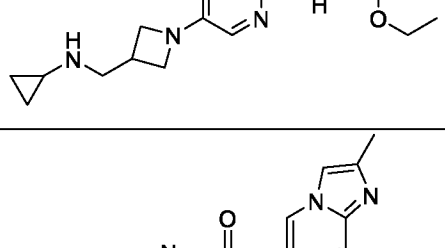
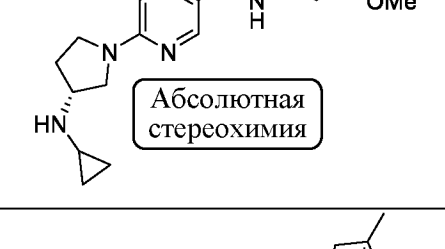
225	
226	
227	 Энантиомер 1
228	 Энантиомер 1
229	 Энантиомер 1
230	 Энантиомер 2

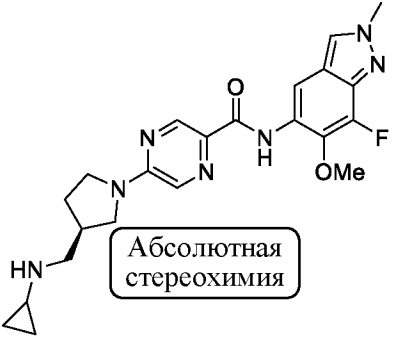
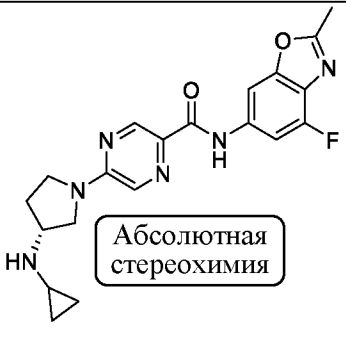
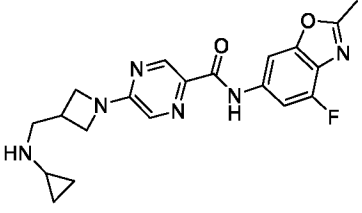
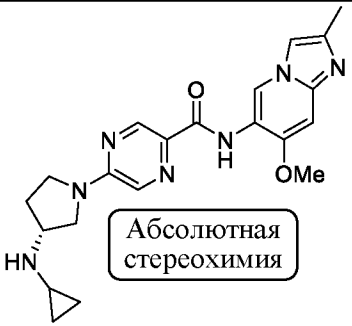
231	 Энантиомер 2
232	 Энантиомер 1
233	 Энантиомер 2
234	
235	 Стереизомер 1

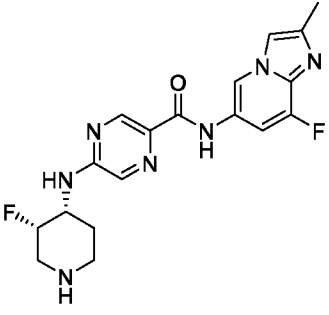
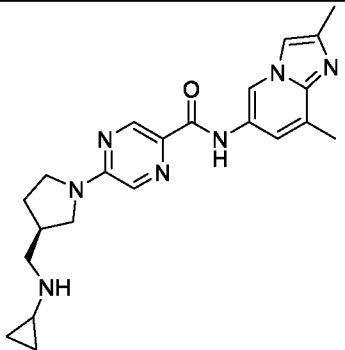
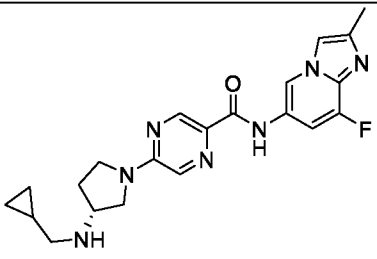
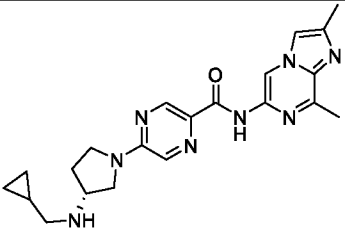
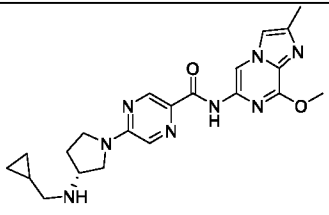
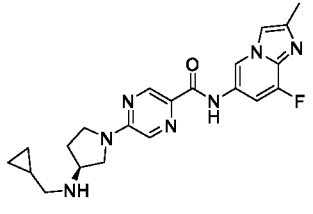
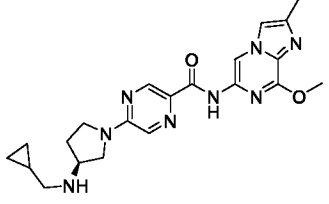
236	
	Стереизомер 2
237	
	Стереизомер 3
238	
	Стереизомер 4
239	
240	
	Энантиомер 1

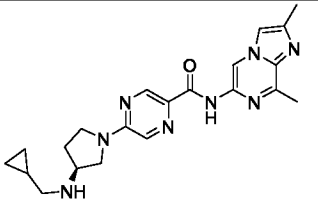
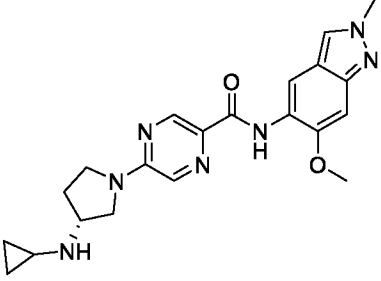
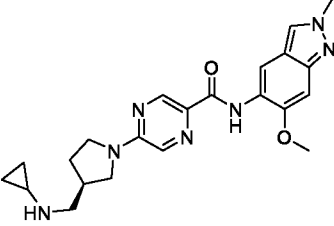
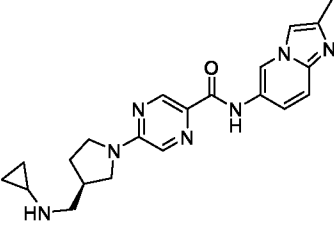
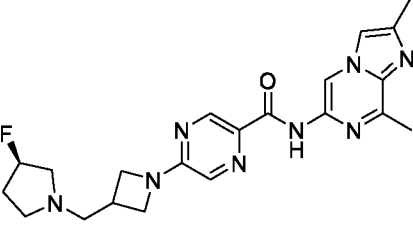
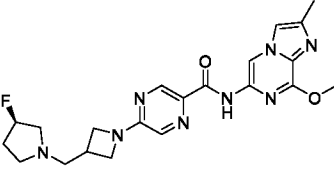
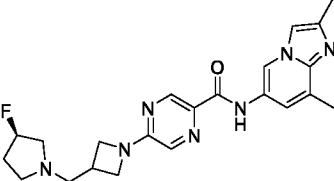
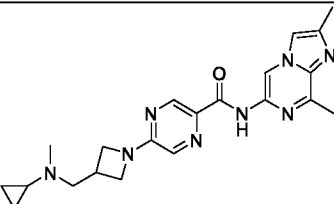
241	
	Энантиомер 2
242	
243	
	Энантиомер 1 + Энантиомер 2
244	
	Энантиомер 1 + Энантиомер 2
245	

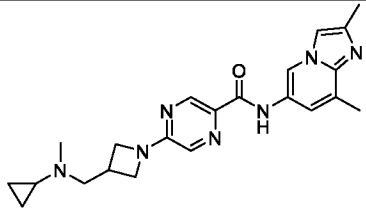
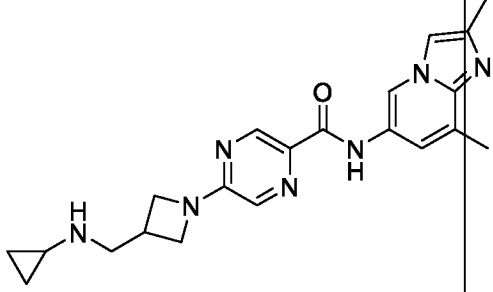
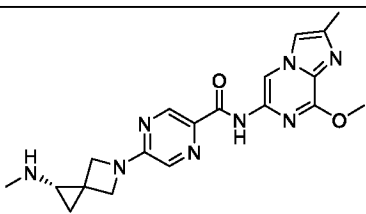
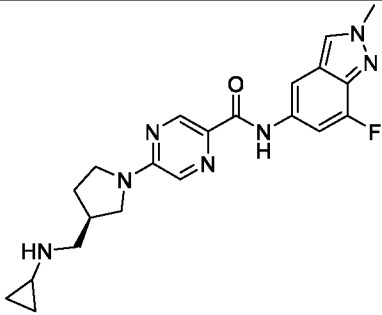
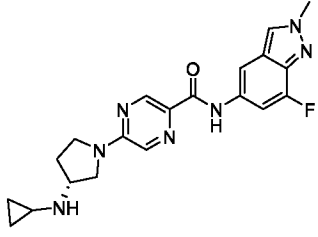
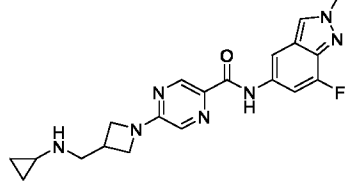
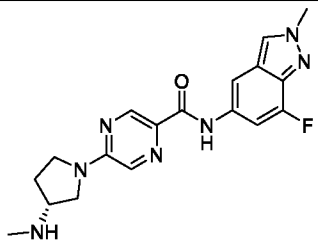
246	
247	
248	
249	
250	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
251	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2

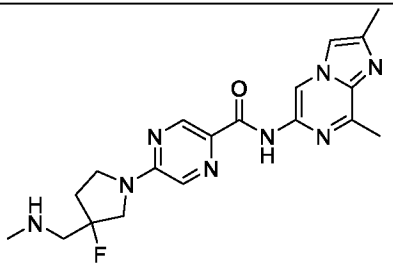
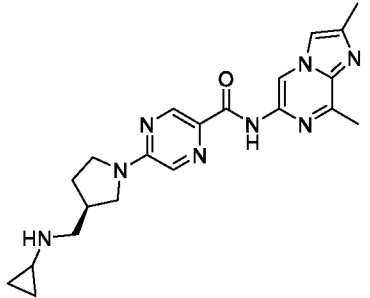
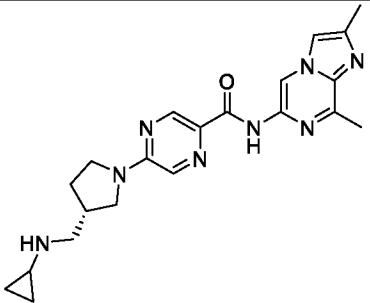
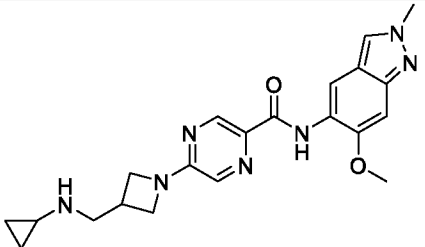
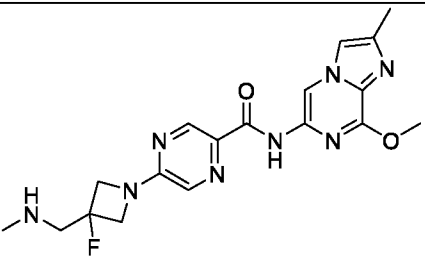
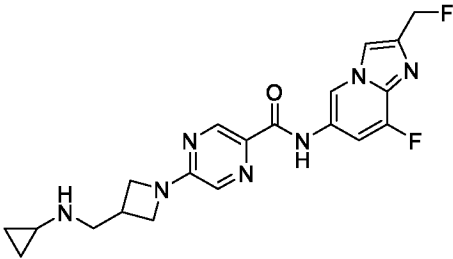
252	
253	
254	
255	
256	 Абсолютная стереохимия
257	 Абсолютная стереохимия

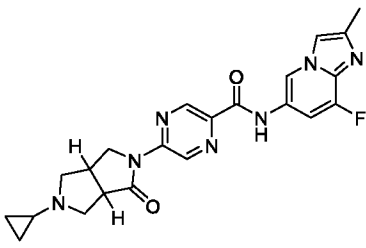
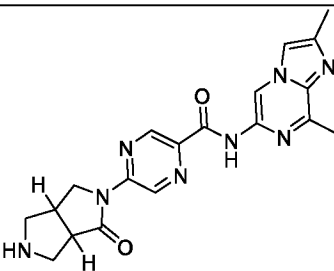
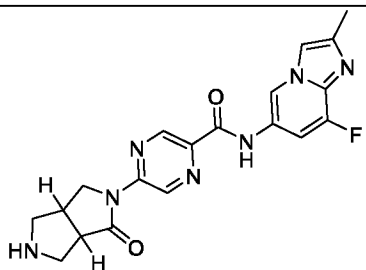
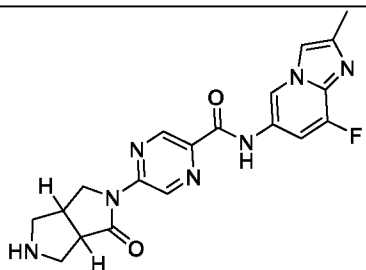
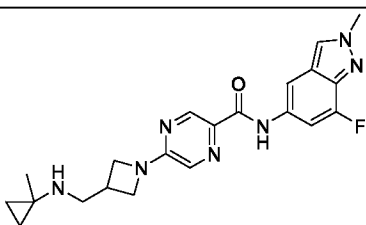
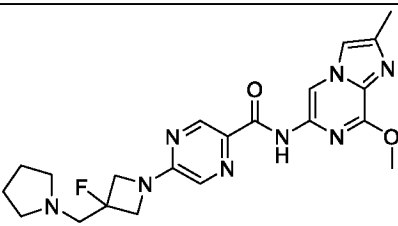
258	
259	
260	
261	
262	

263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	

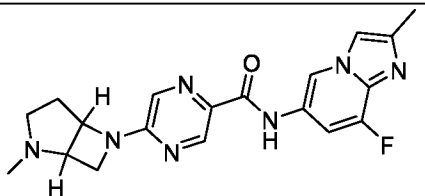
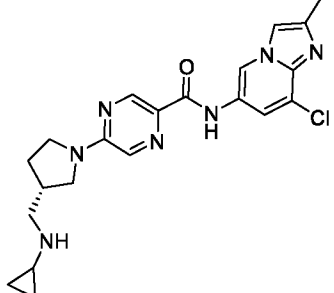
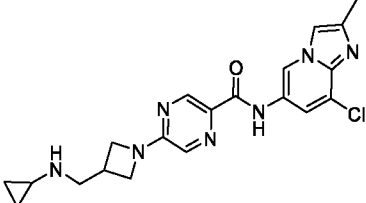
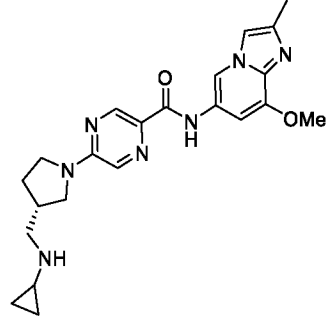
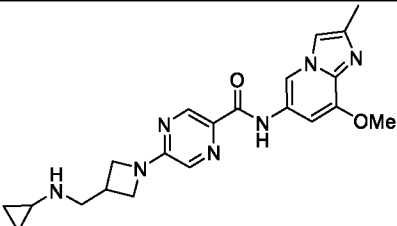
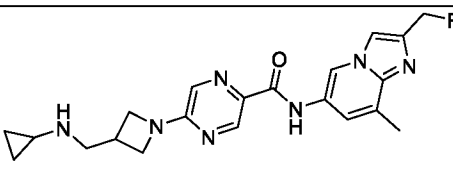
278	
279	
280	
281	
282	
283	
284	

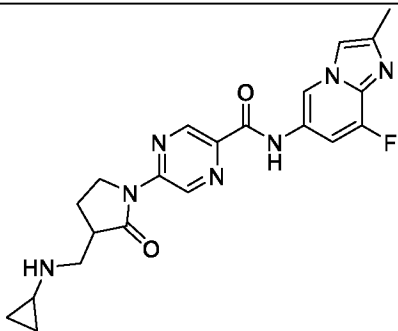
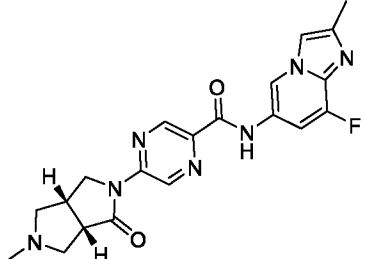
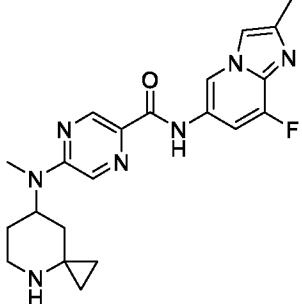
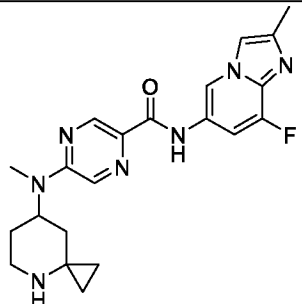
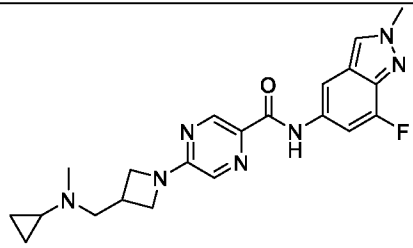
285	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
286	
287	
288	
289	
290	

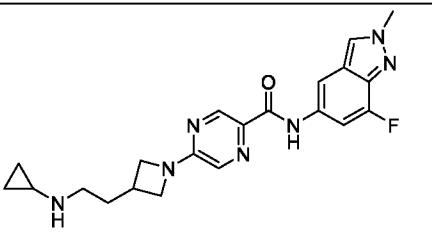
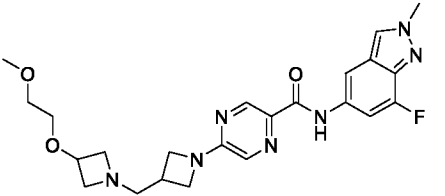
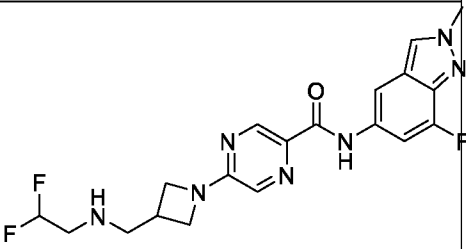
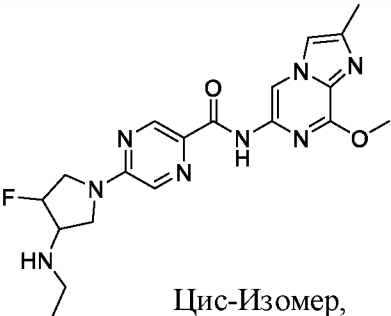
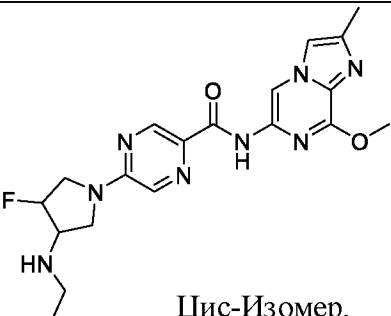
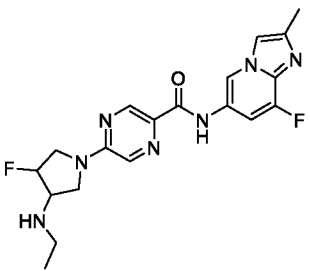
291	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
292	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
293	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
294	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
295	
296	

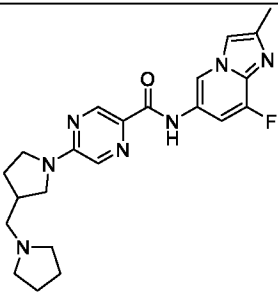
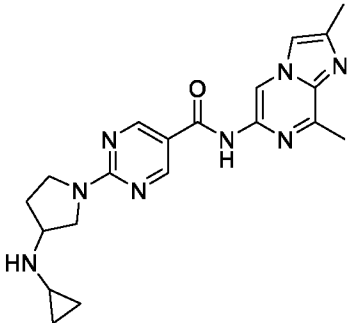
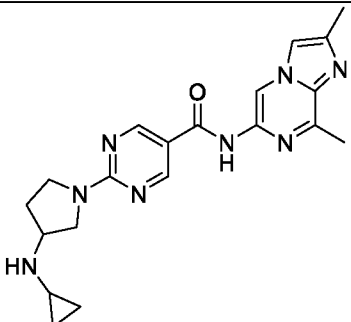
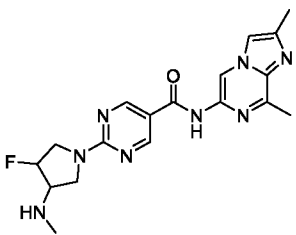
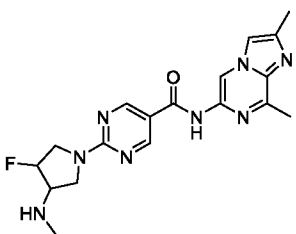
297	
298	
299	
300	
301	
302	

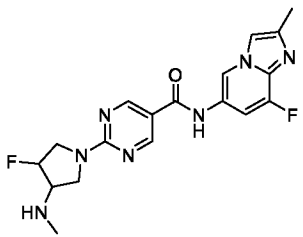
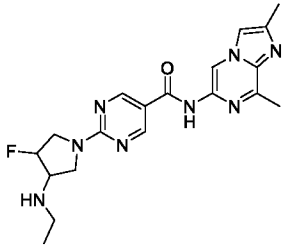
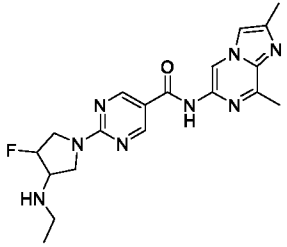
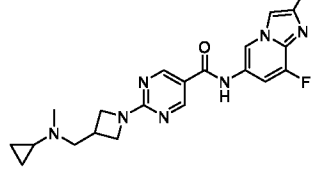
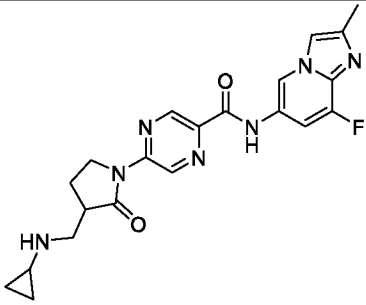
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

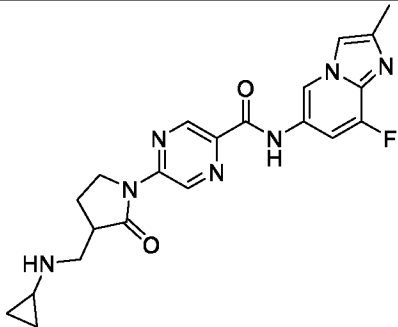
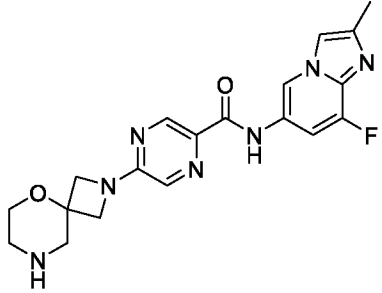
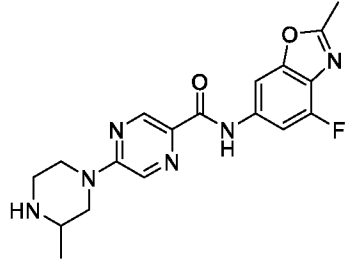
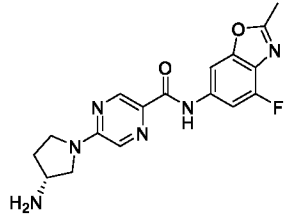
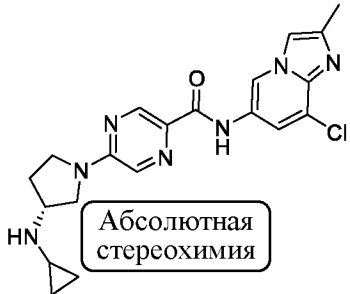
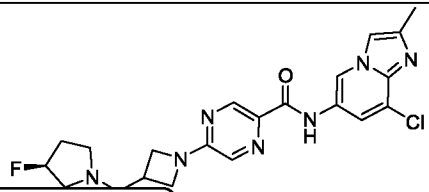
310	 Энантиомер 2
311	
312	
313	
314	
315	

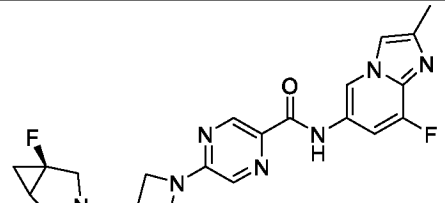
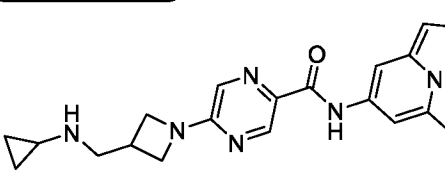
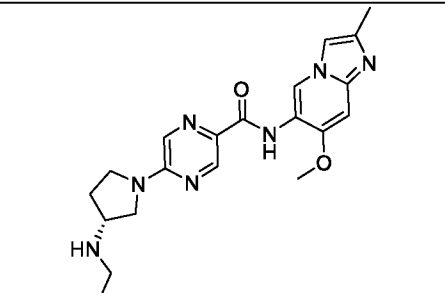
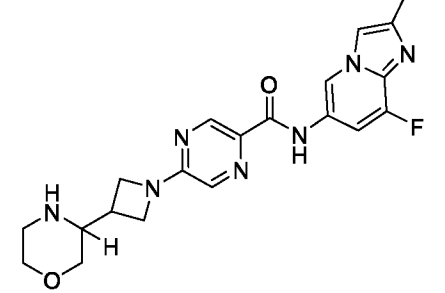
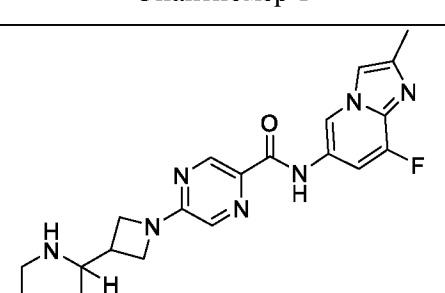
316	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2
317	
318	 Энантиомер 1
319	 Энантиомер 2
320	

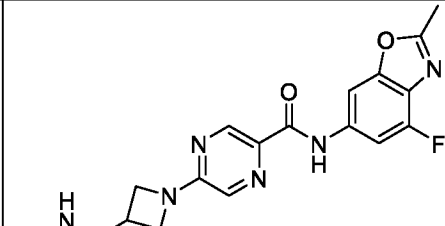
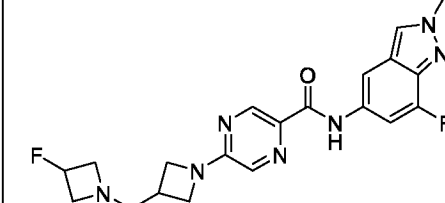
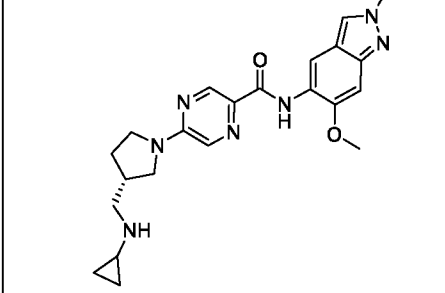
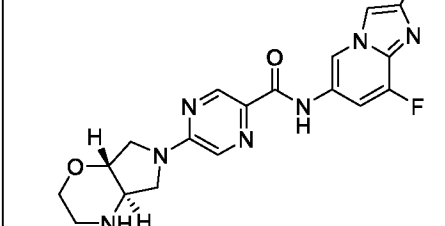
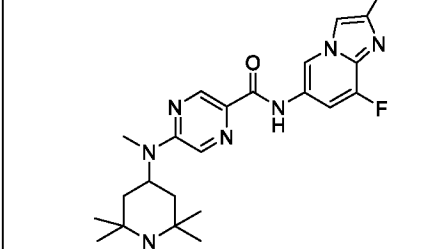
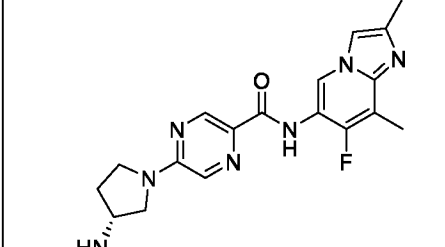
321	
322	
323	
324	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
325	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
326	 Цис-Изомер, Энантиомер 1

327	
328	 Энантиомер 1
329	 Энантиомер 2
330	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
331	 Цис-Изомер, Энантиомер 2

332	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
333	 Цис-Изомер, Энантиомер 1
334	 Цис-Изомер, Энантиомер 2
335	
336	 Энантиомер 1

337	 Энантиомер 2
338	
339	
340	
341	 Абсолютная стереохимия
342	 Абсолютная стереохимия

343	 Абсолютная стереохимия
344	
345	
346	 Энантиомер 1
347	 Энантиомер 2
348	

349	
350	
351	
352	
353	
354	

355	
356	
357	
358	
359	
360	
361	

362	
363	
364	
365	
366	
367	

368	
369	
370	
371	
372	

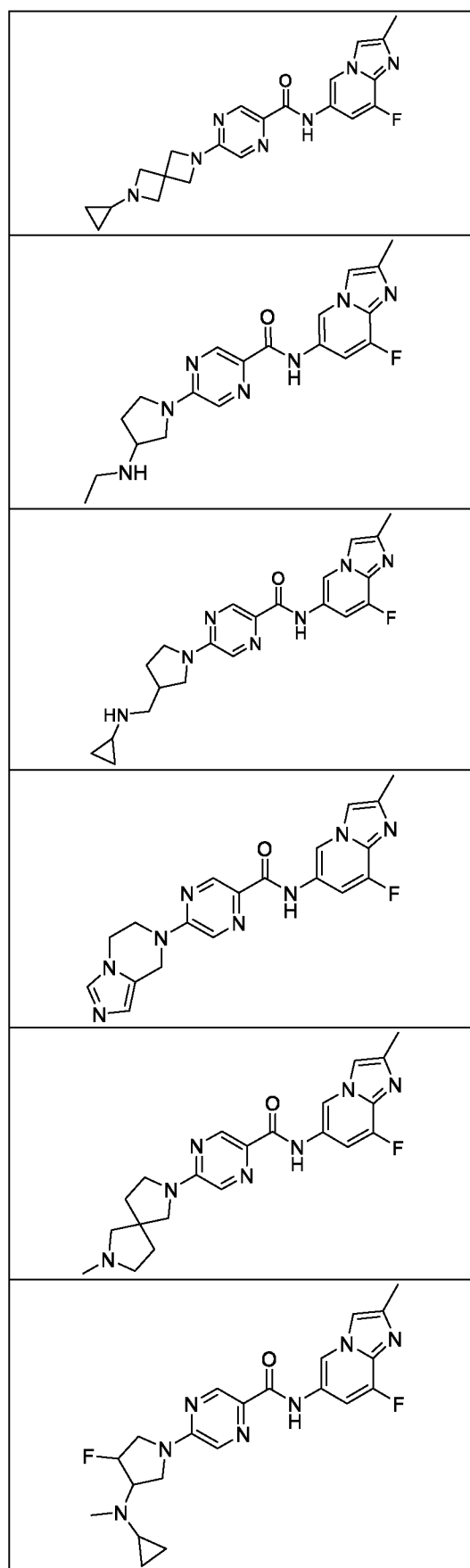
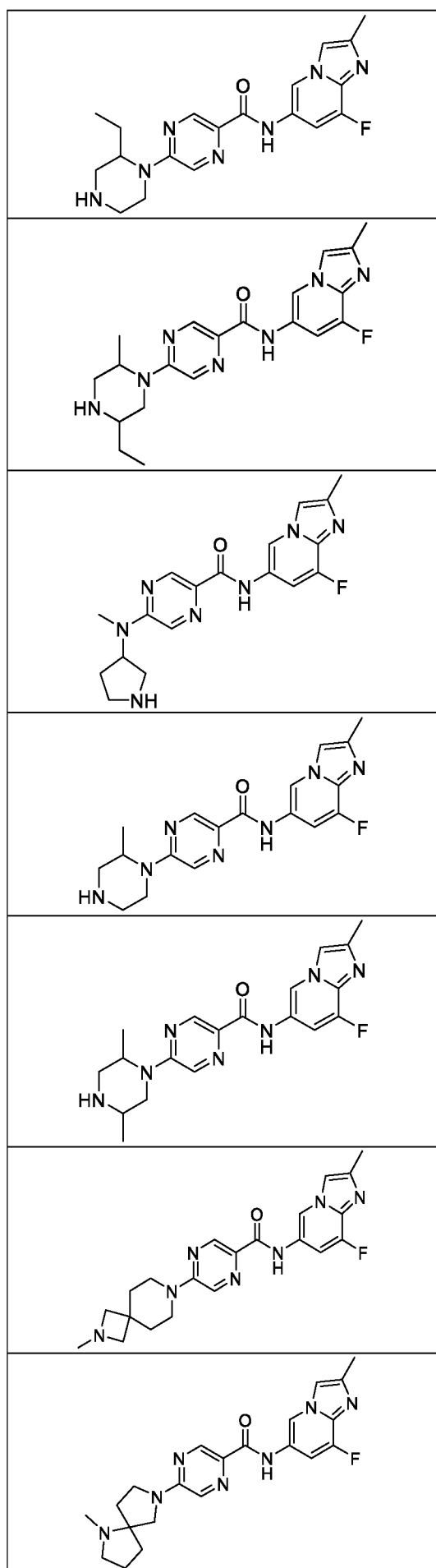
373	
374	
375	

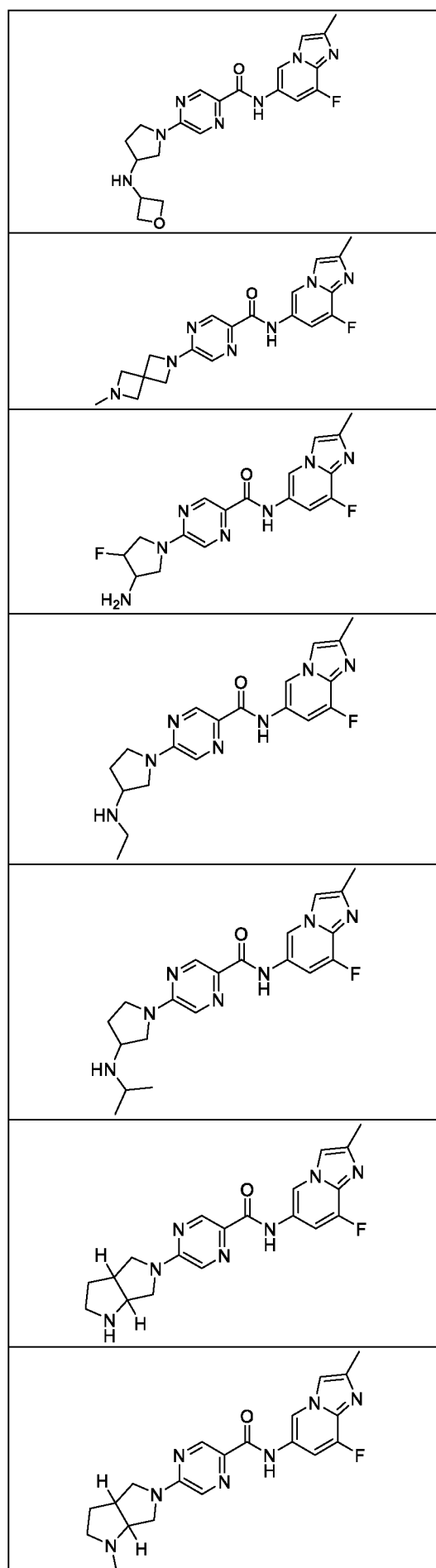
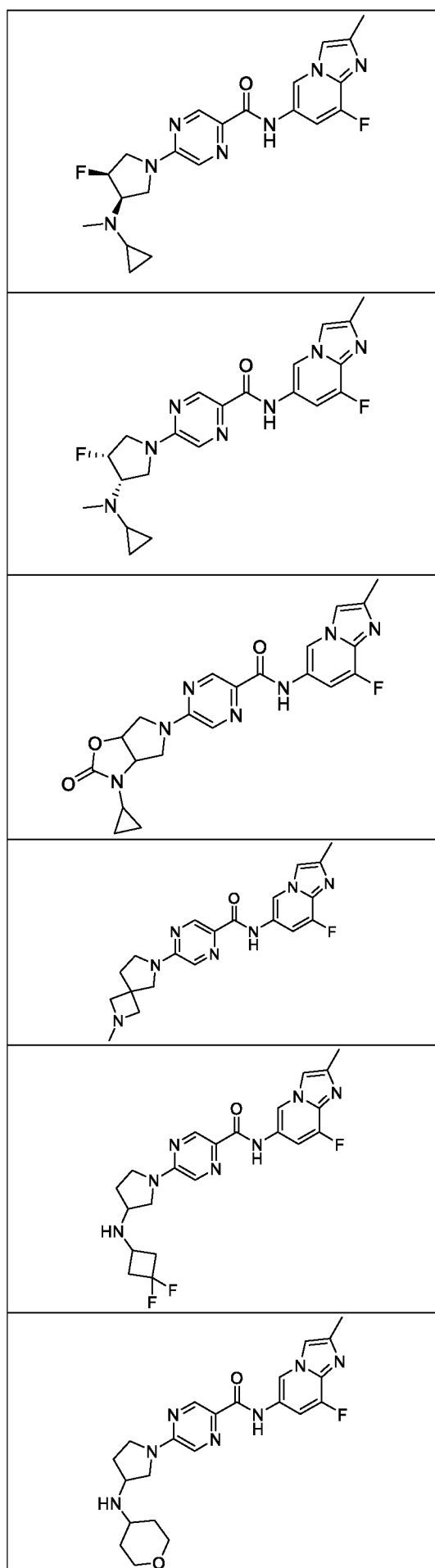
Также предложено соединение, или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, выбранное из таблицы 1A:

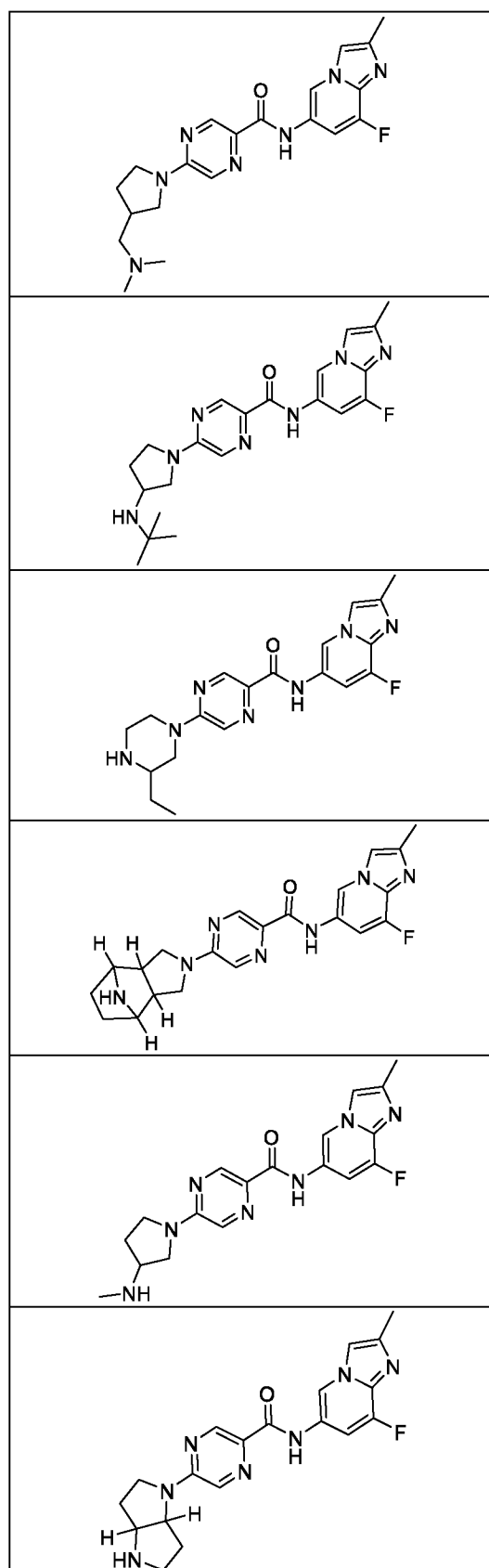
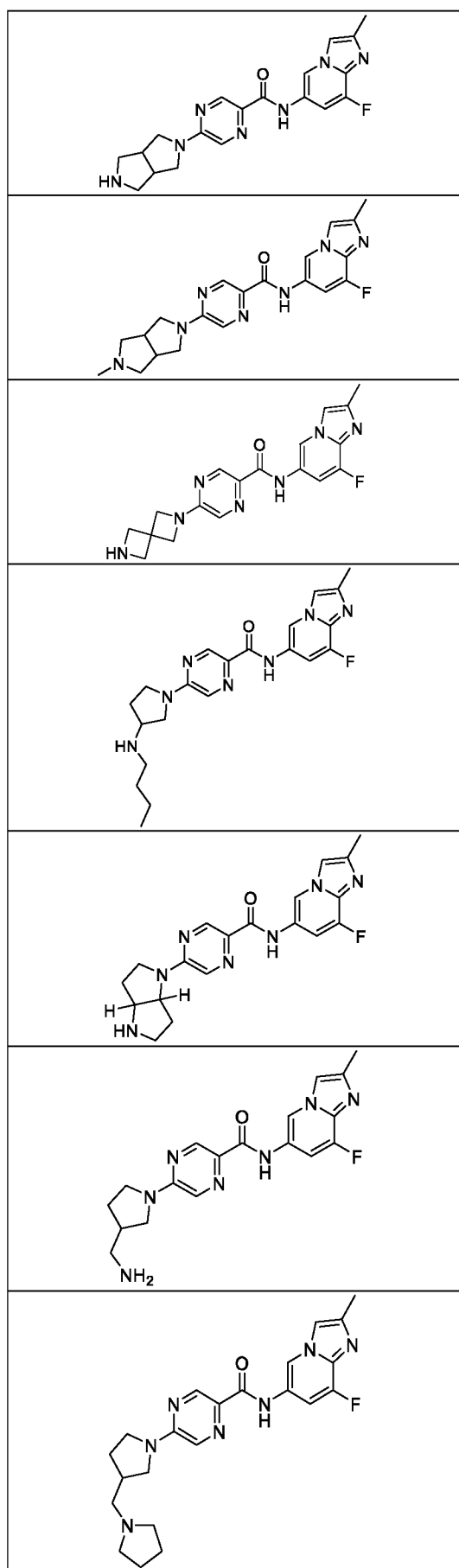
5

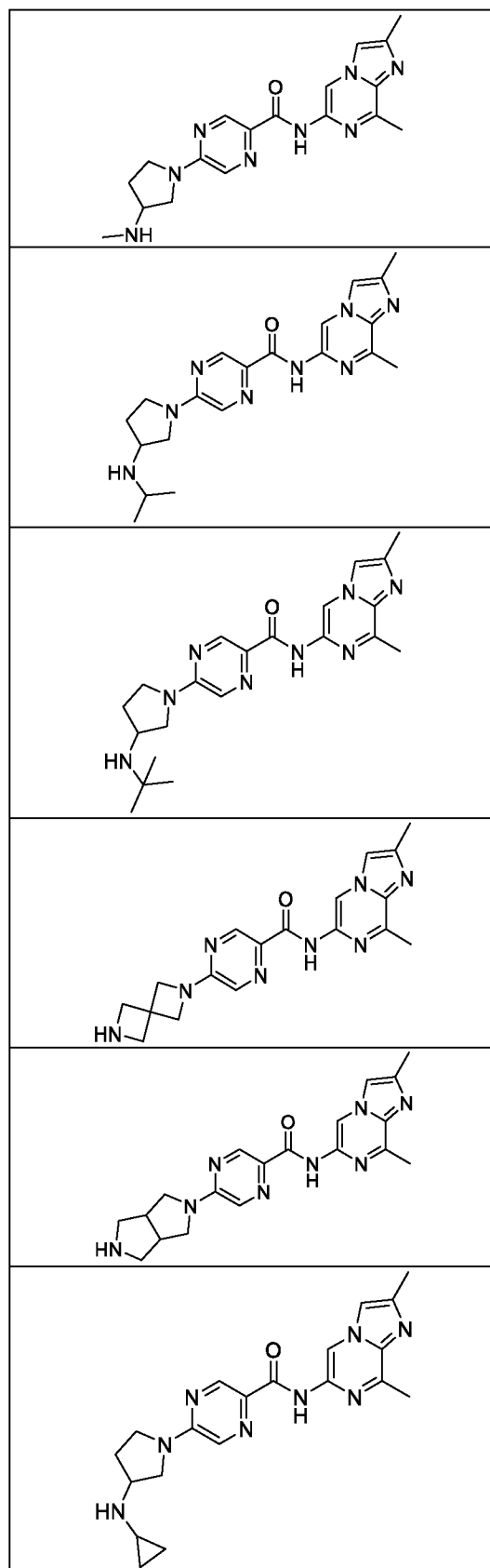
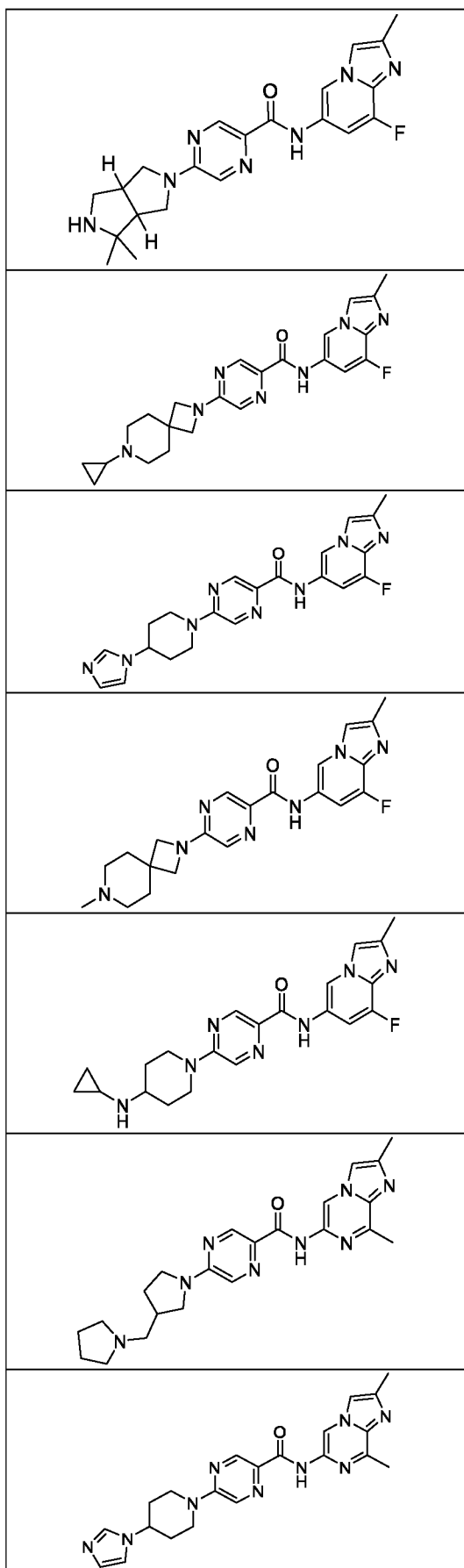
Таблица 1A

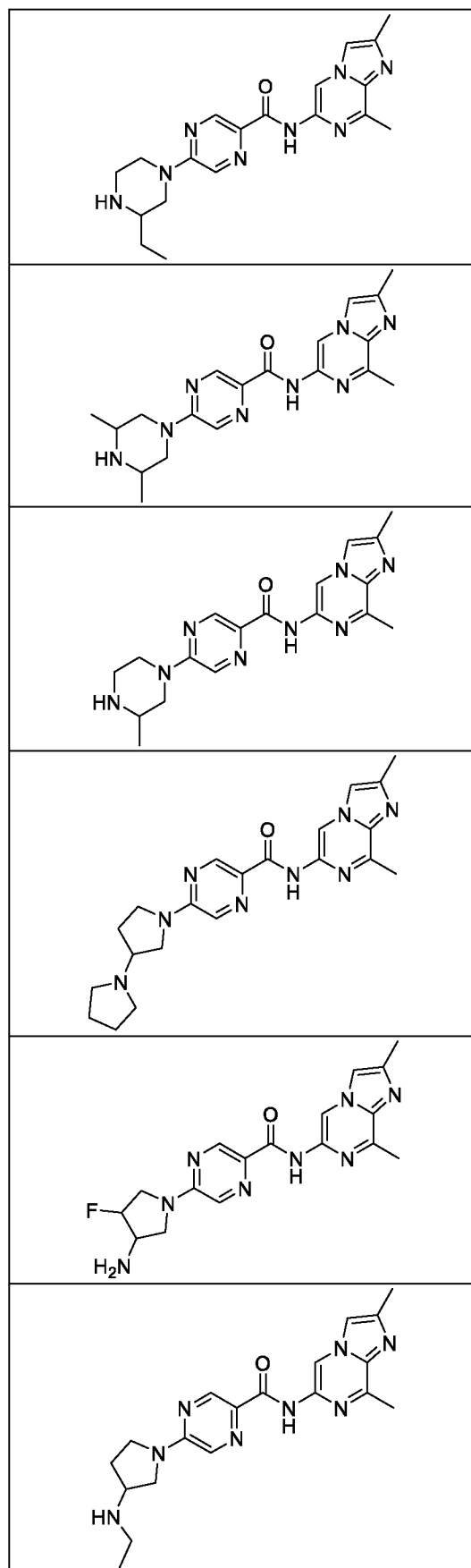
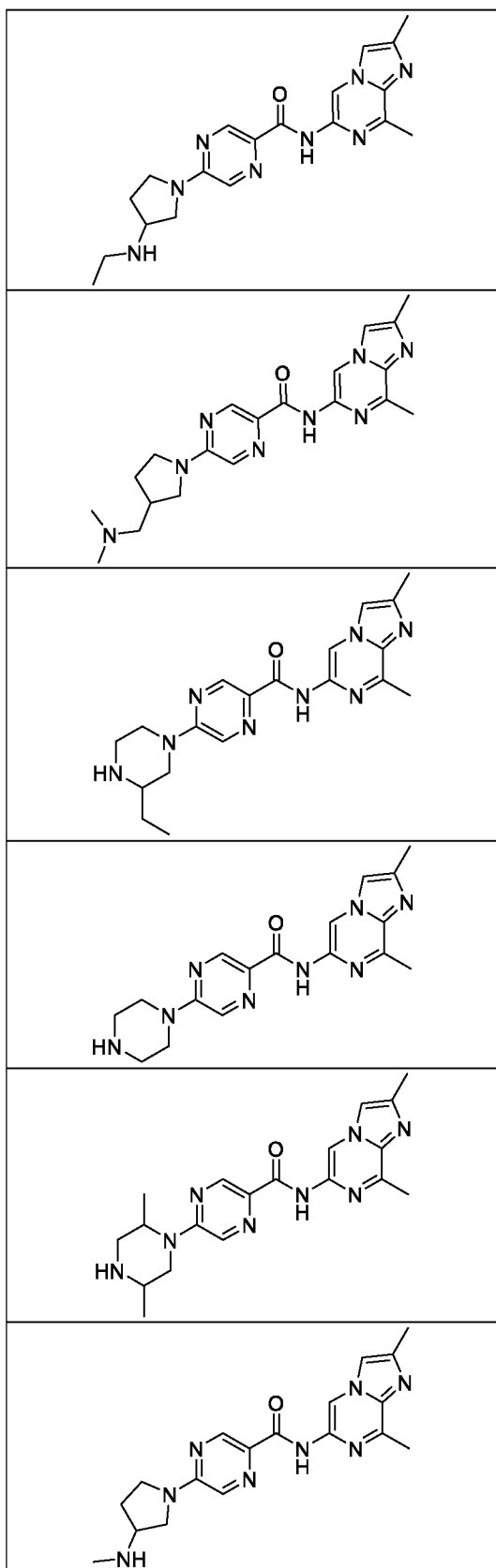
Структура

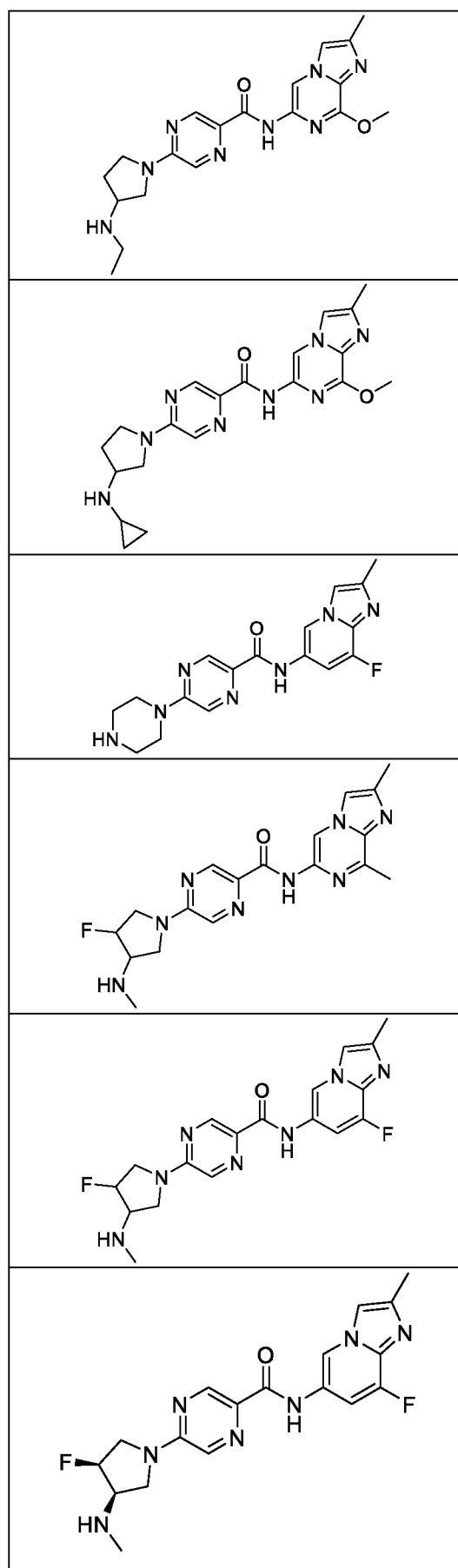
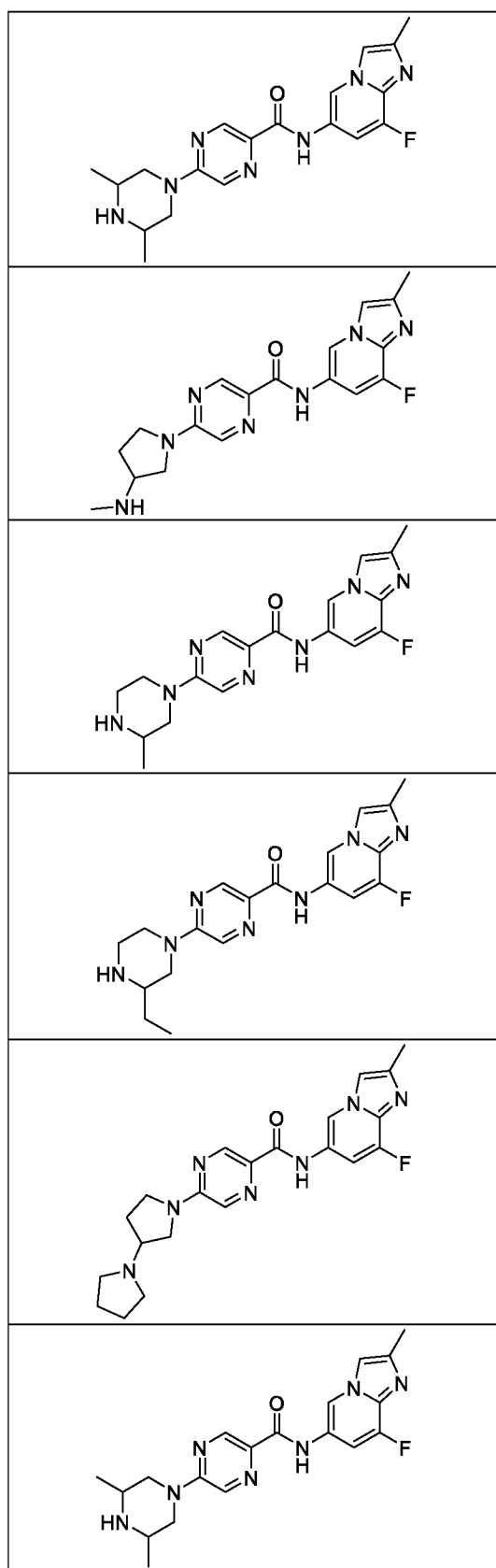


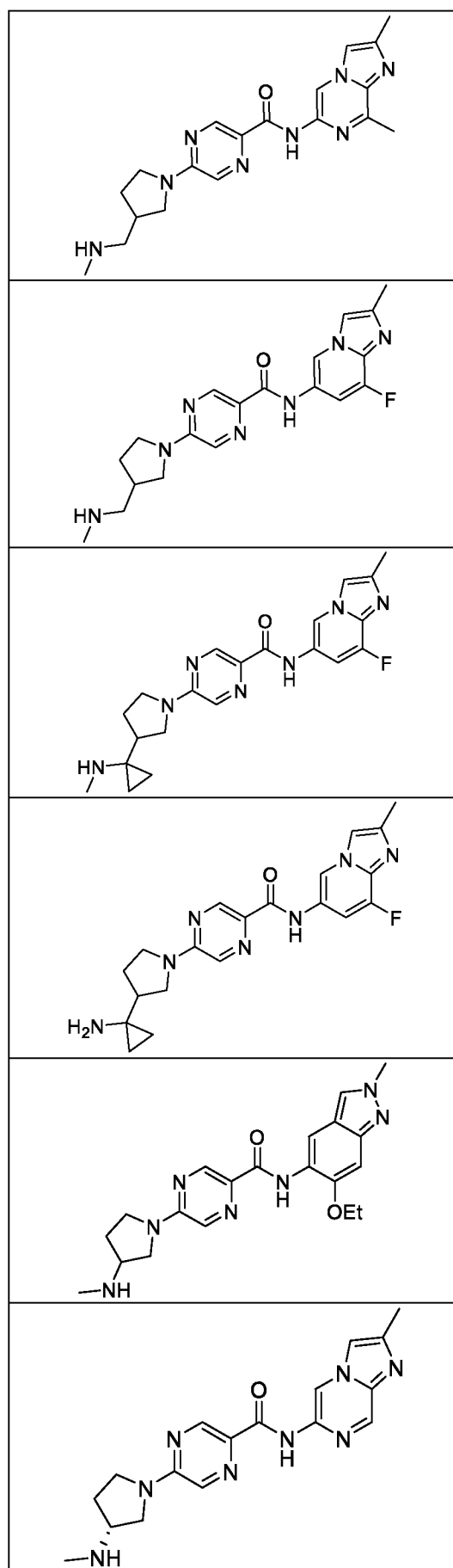
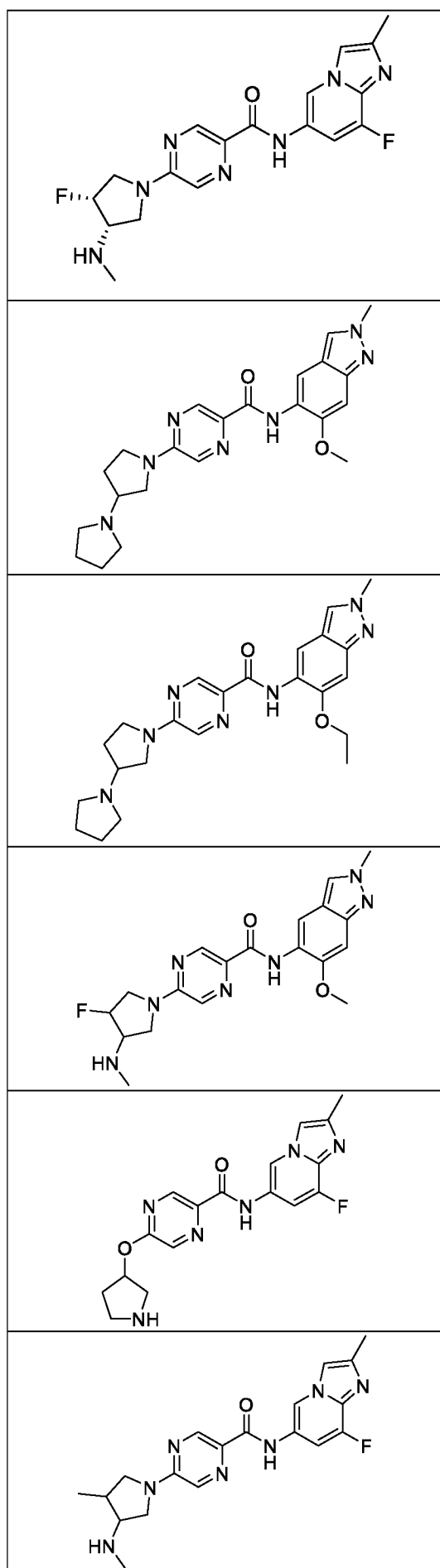


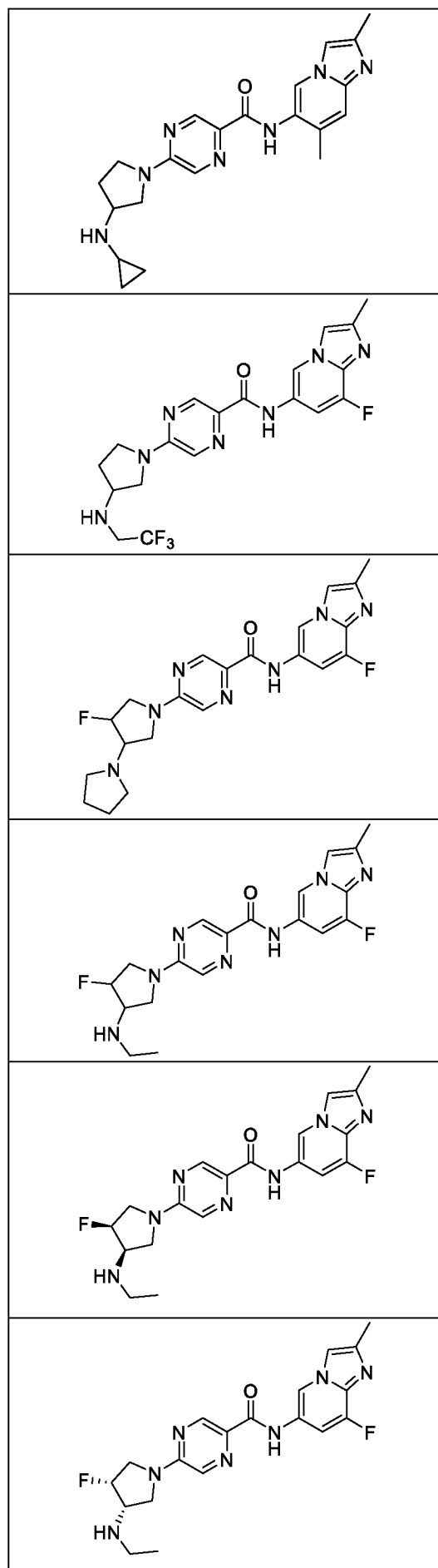
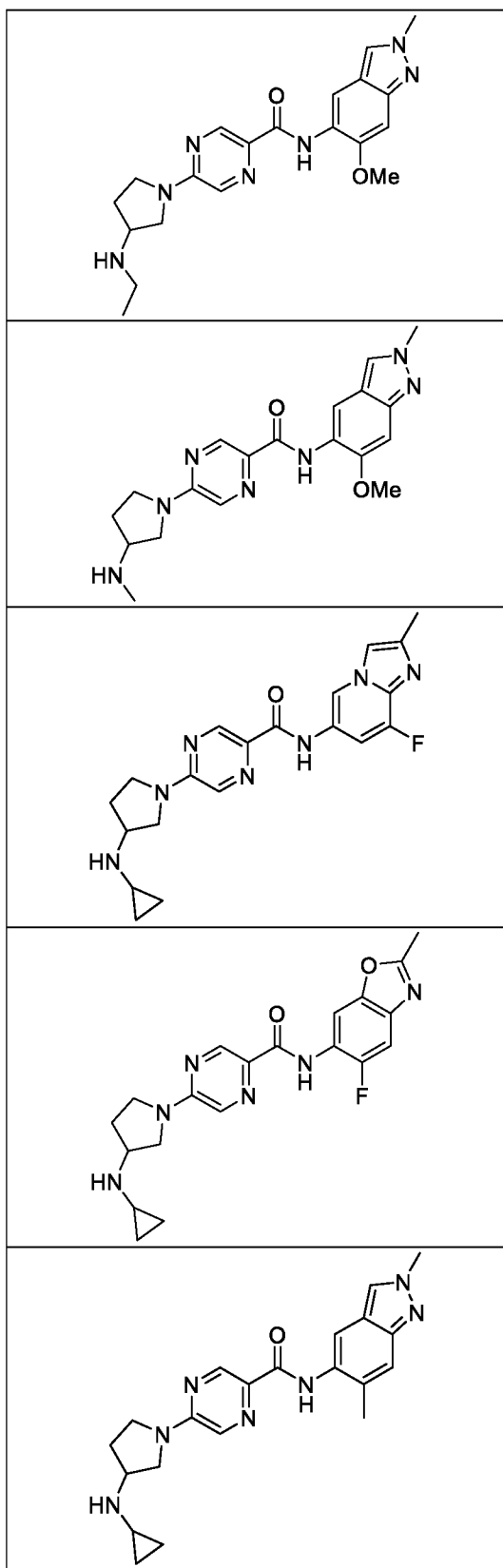


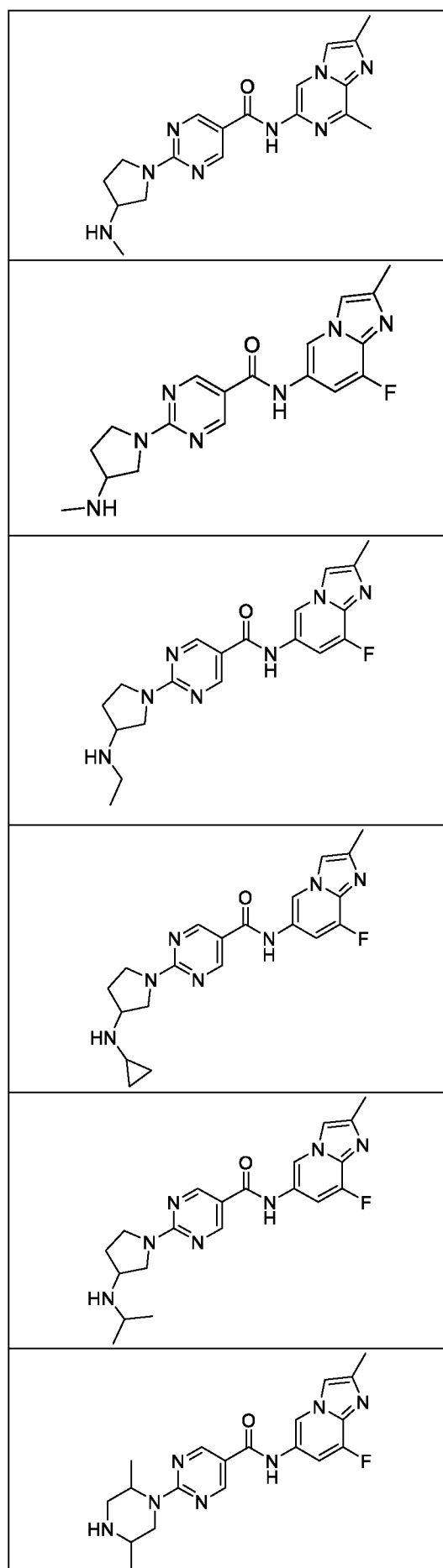
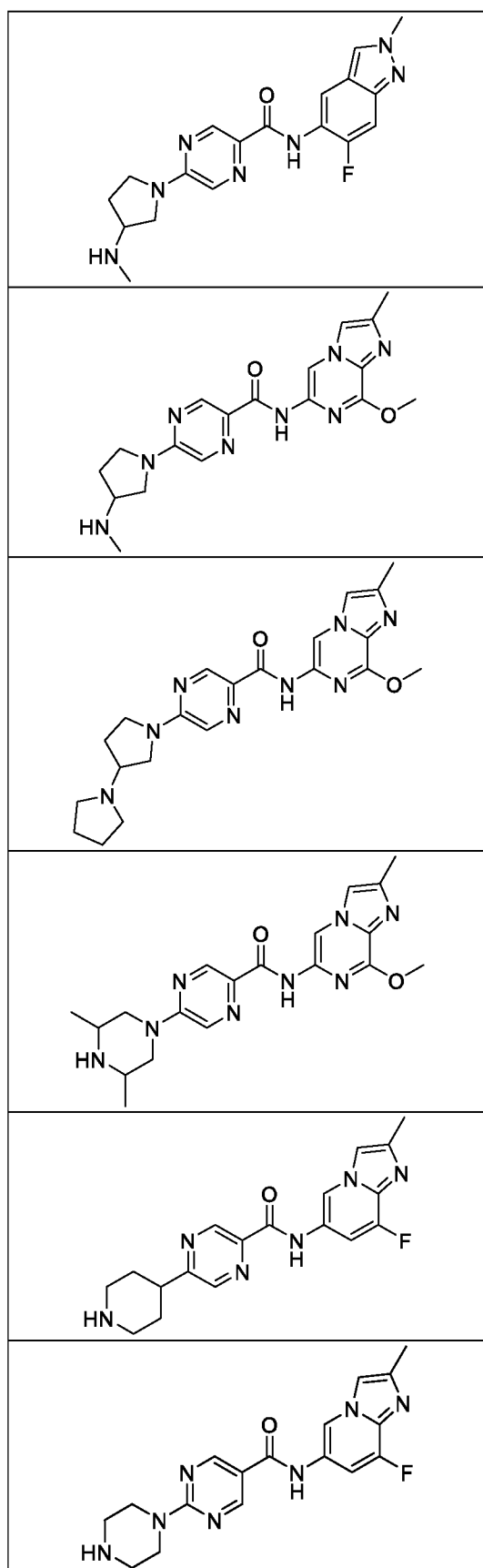


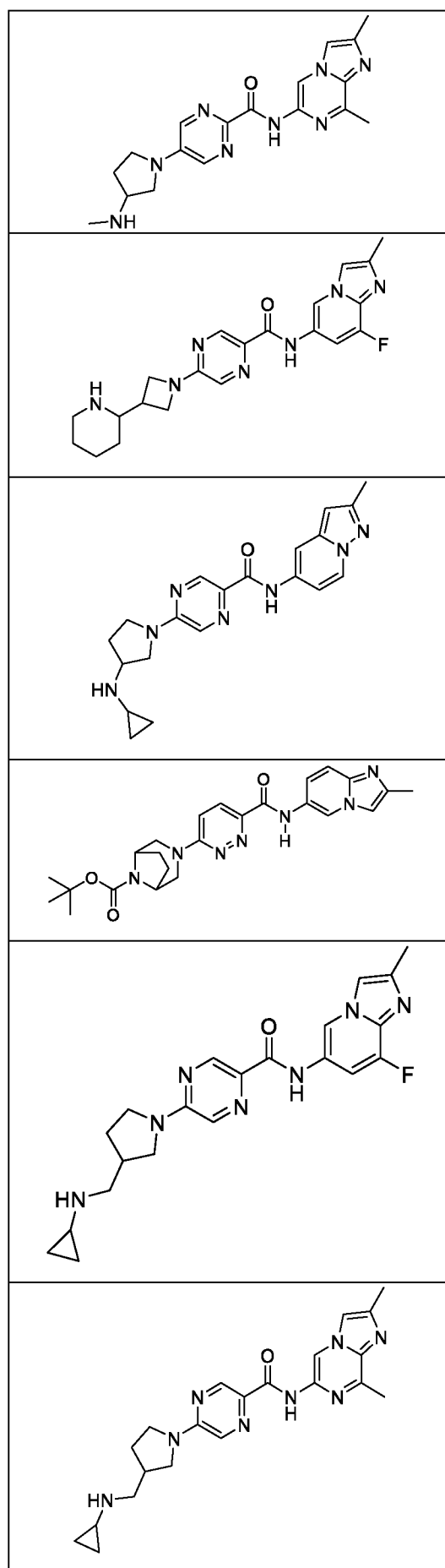
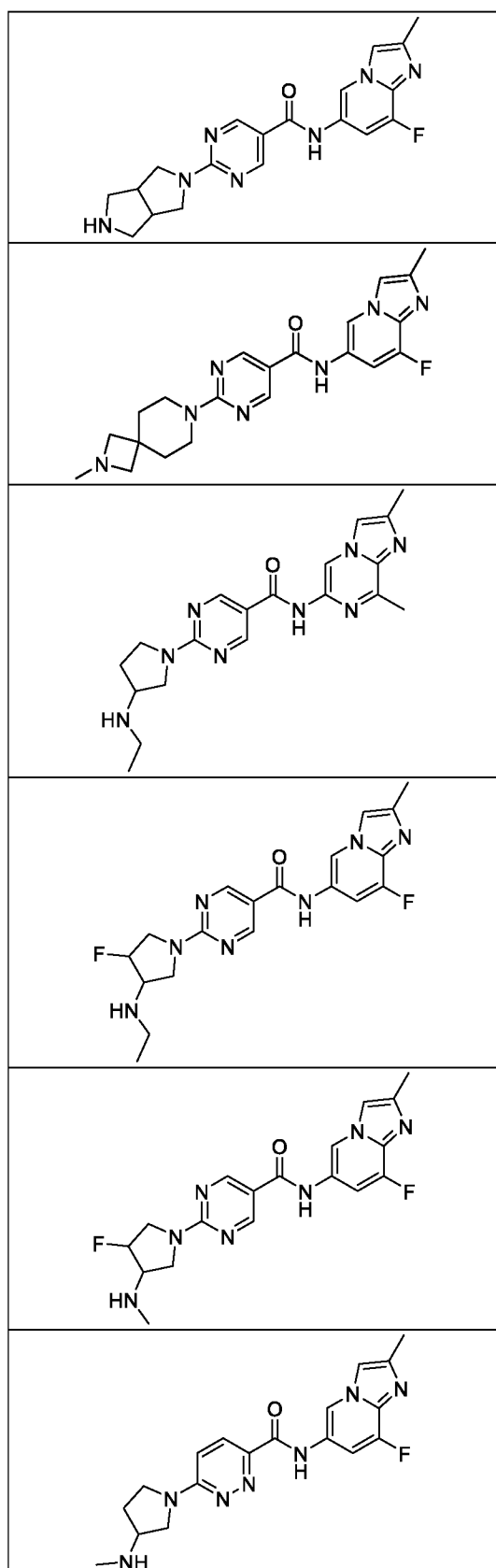


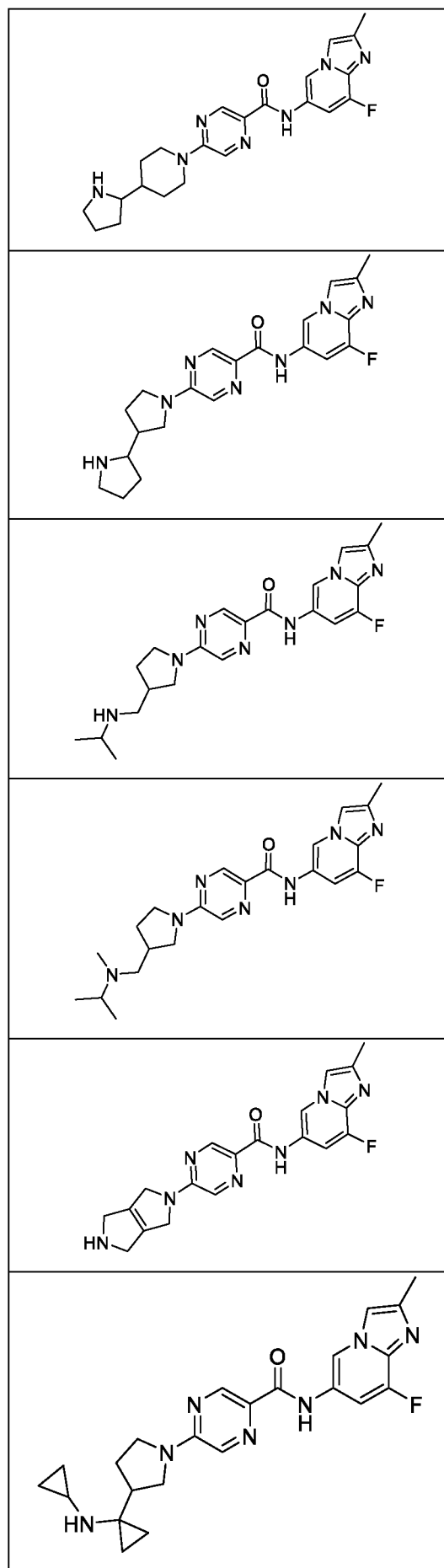
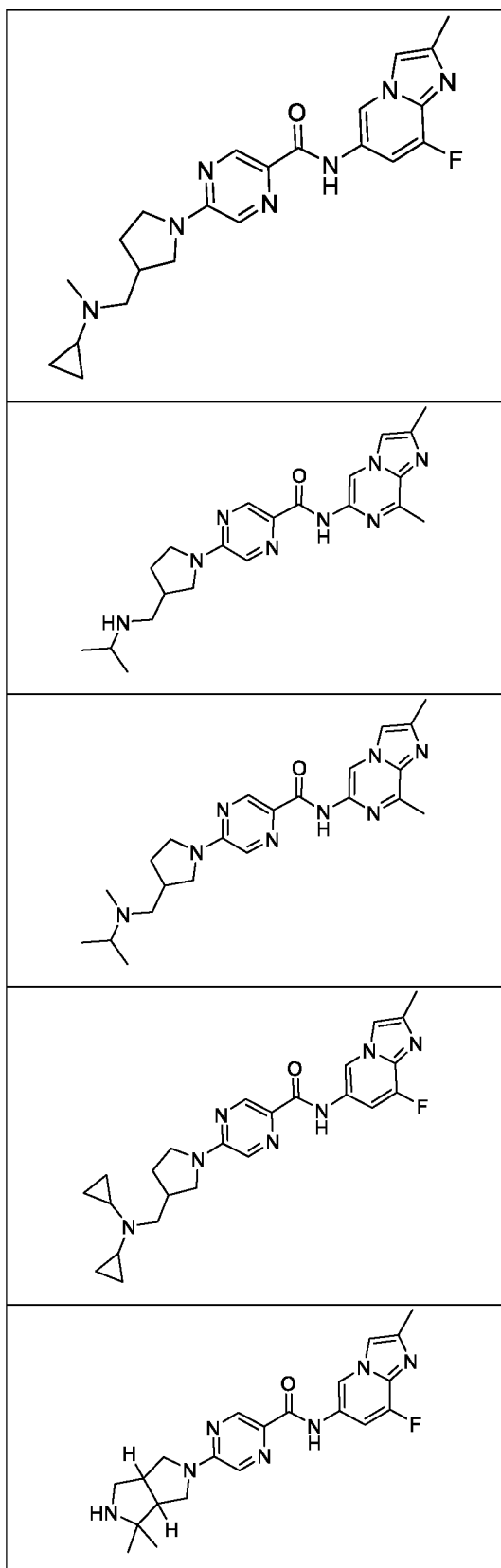


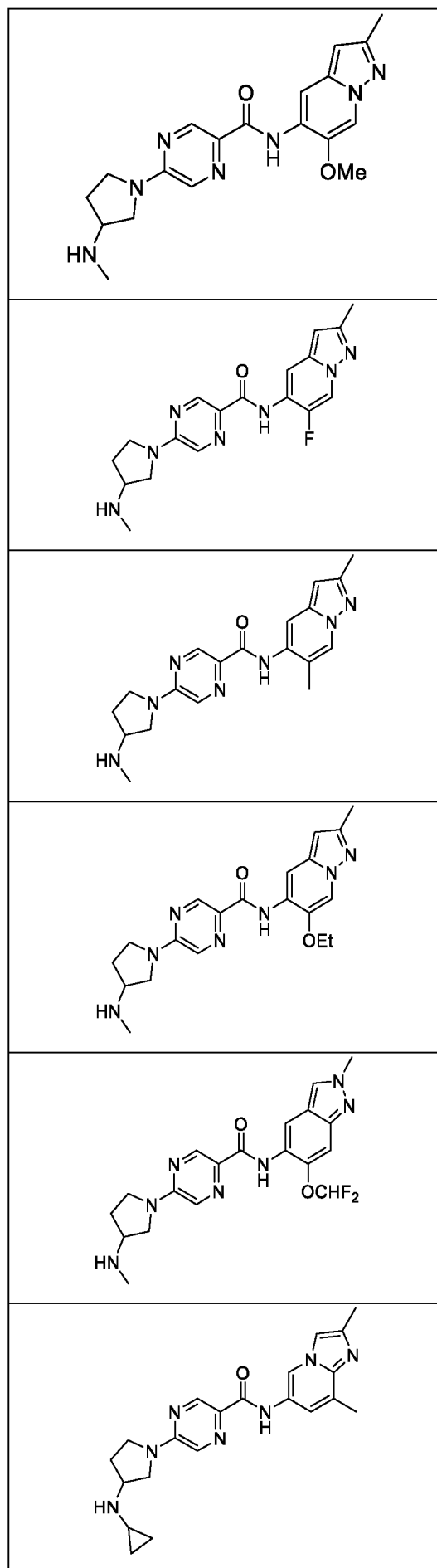
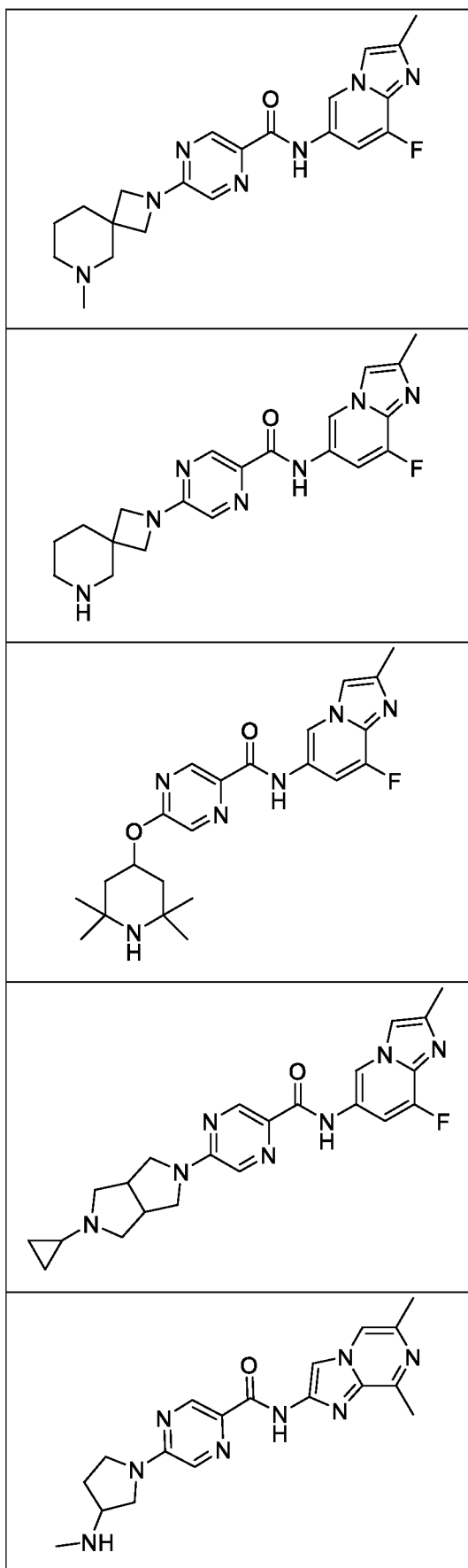


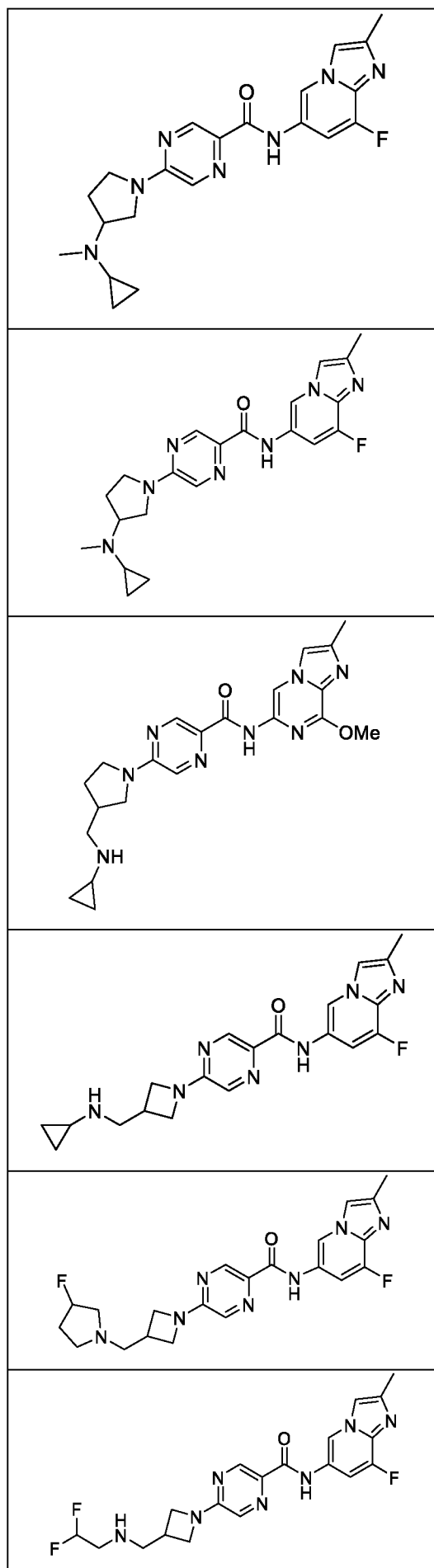
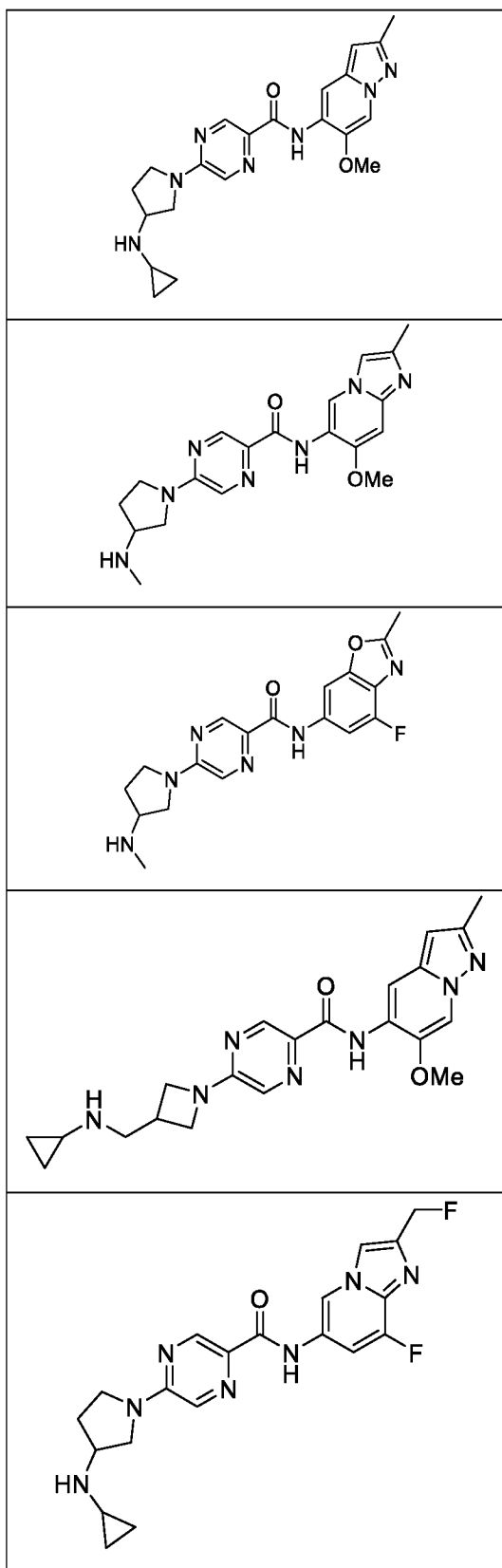


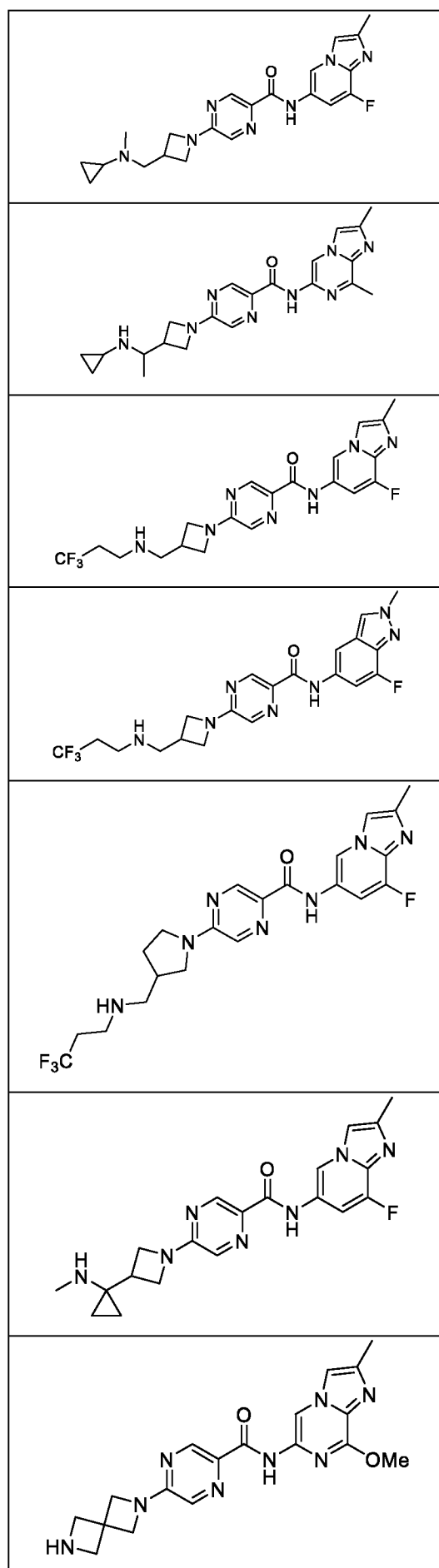
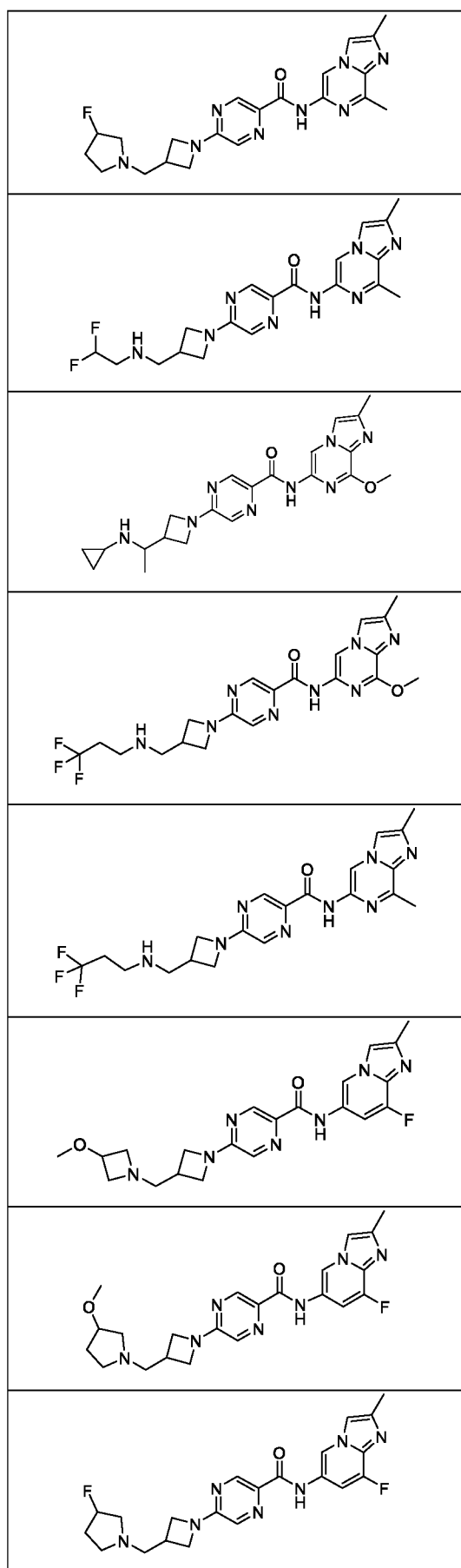


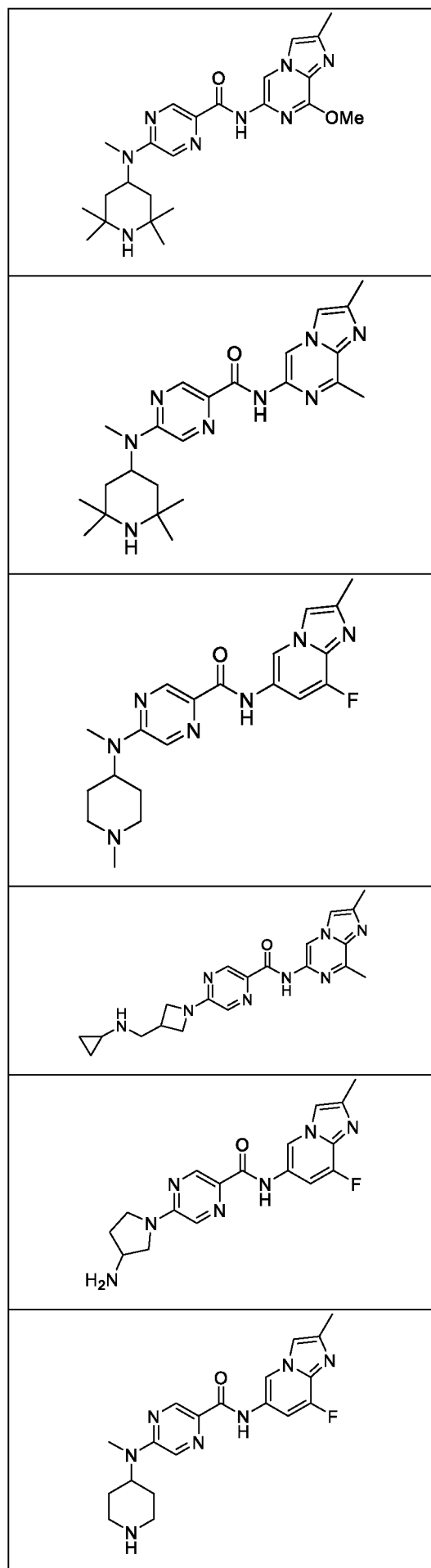
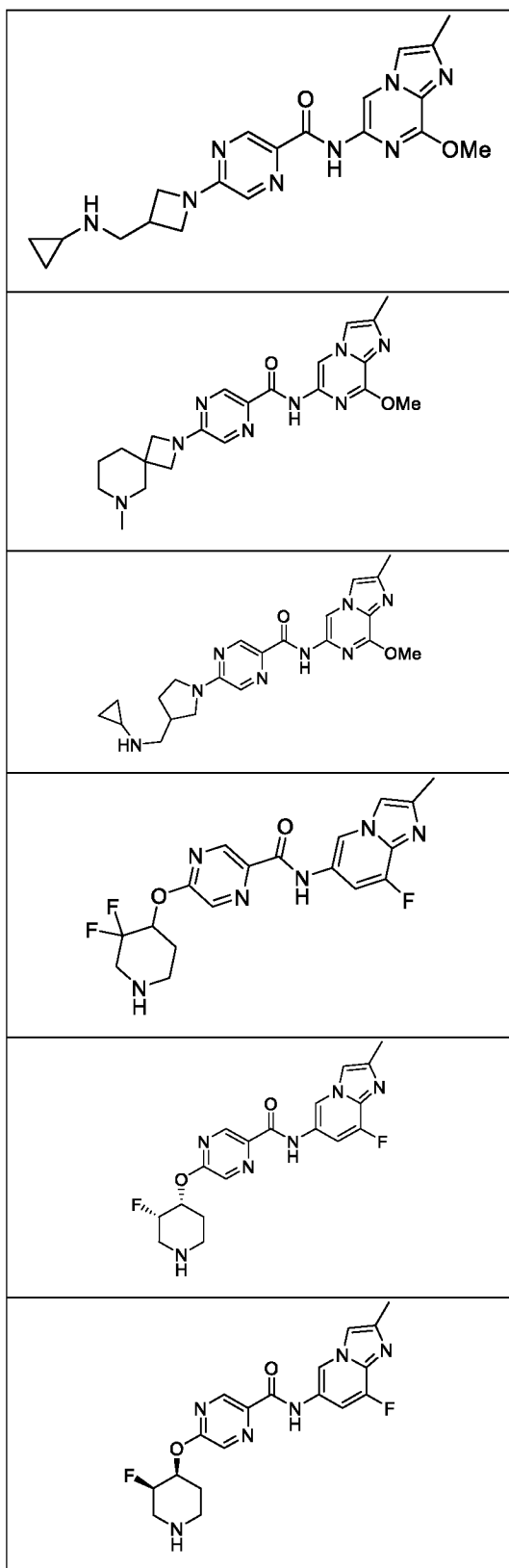


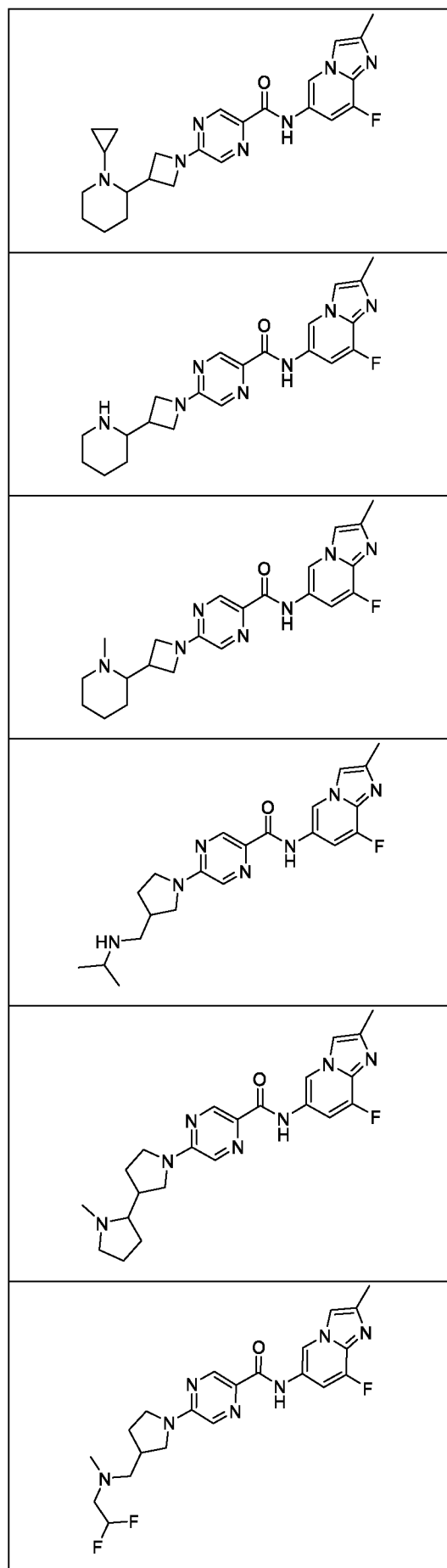
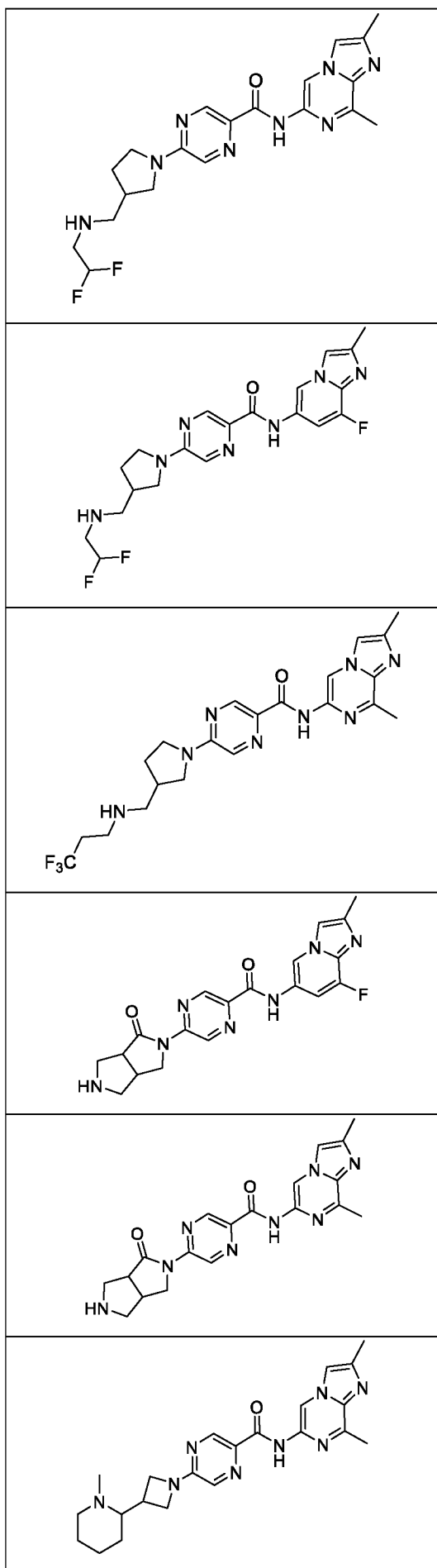


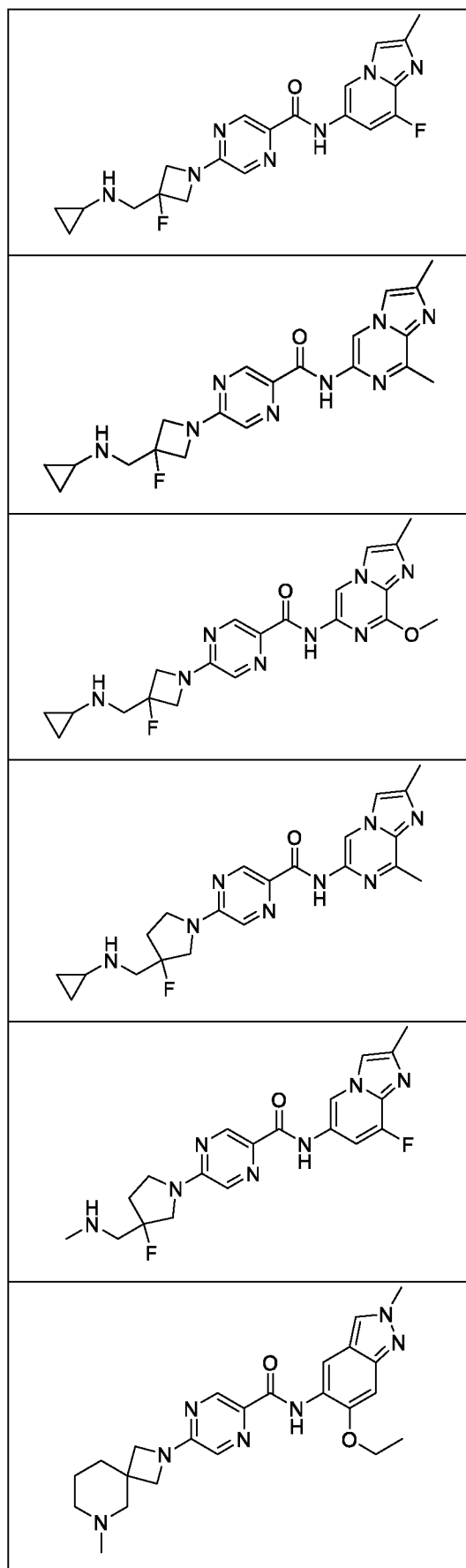
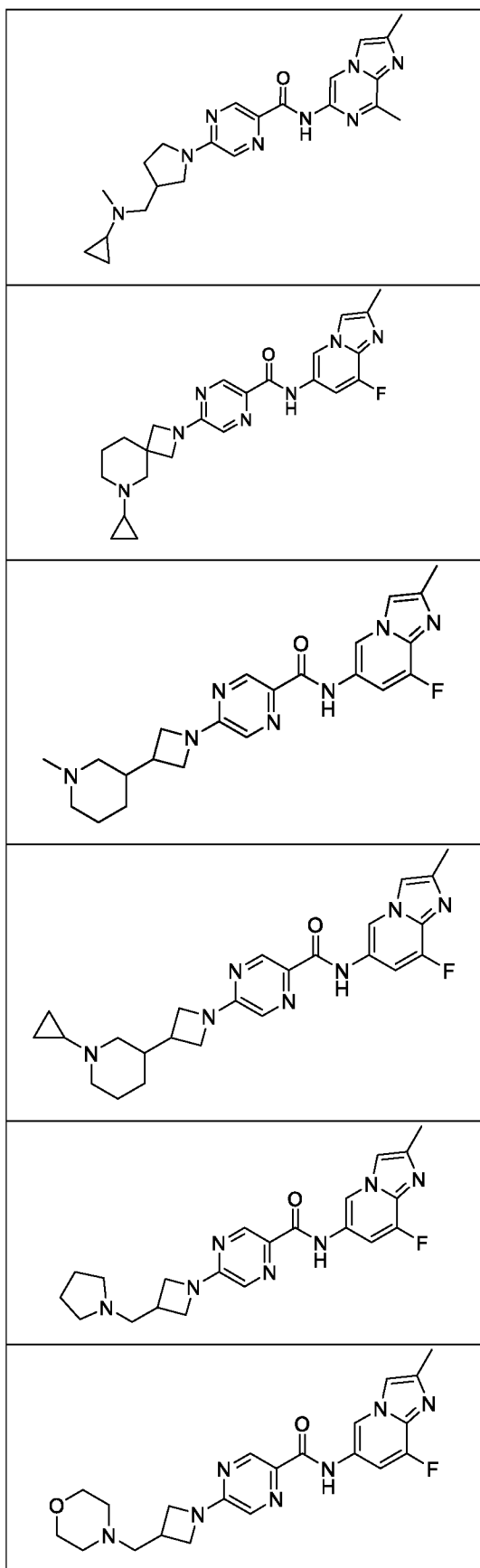


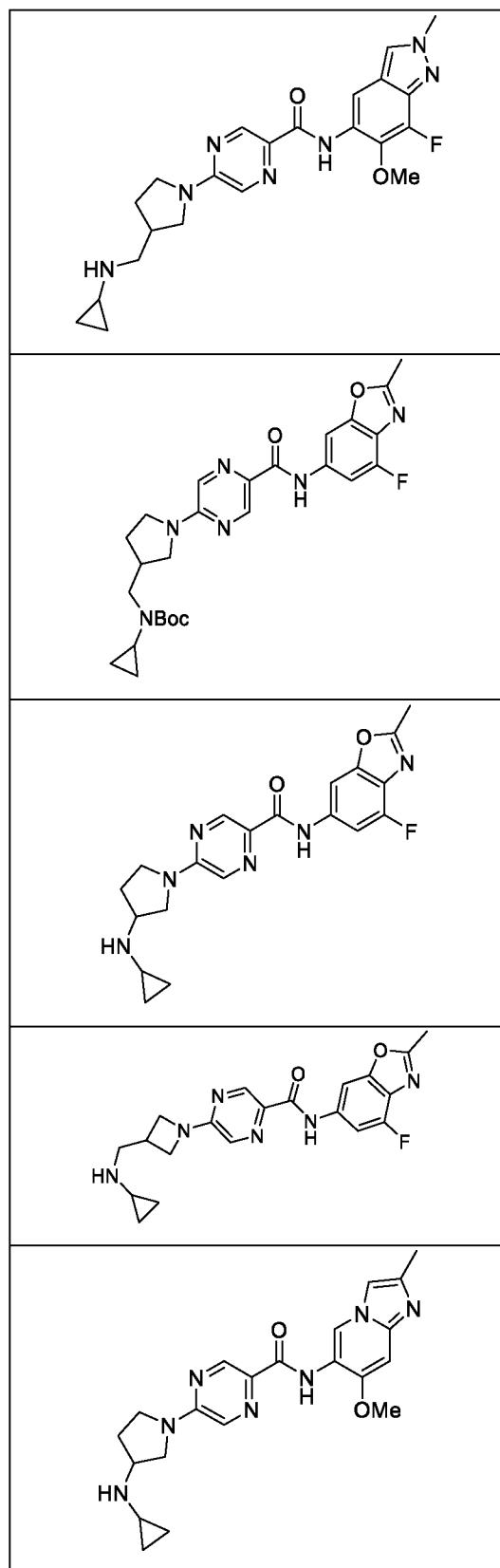
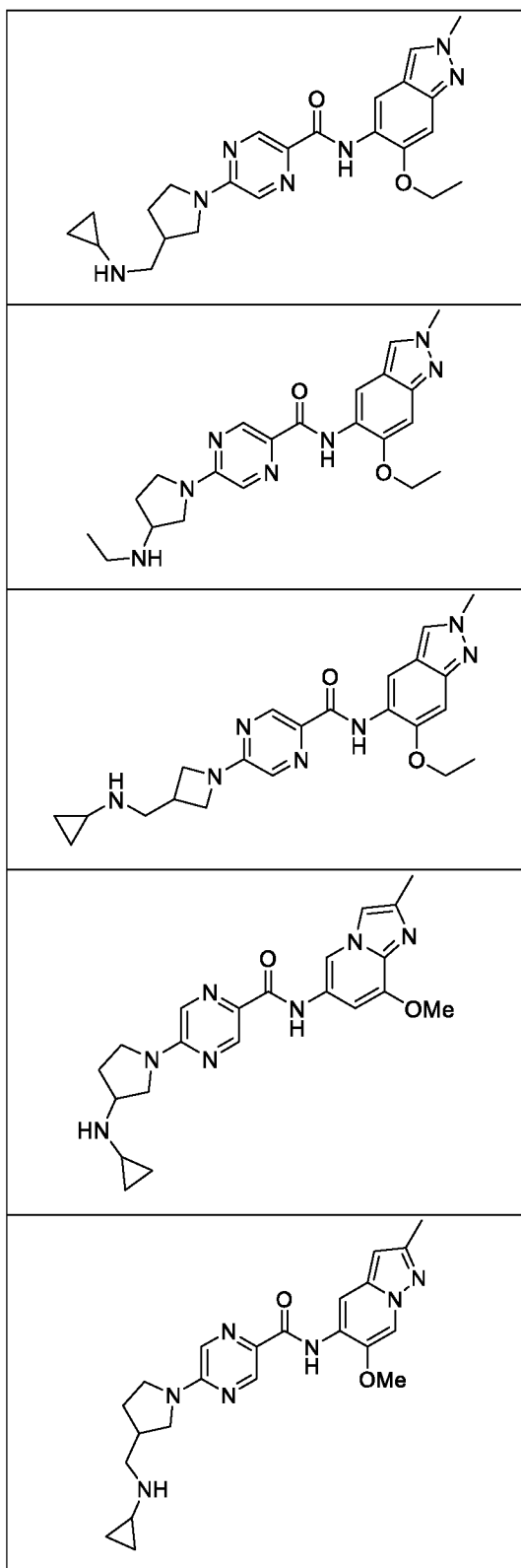


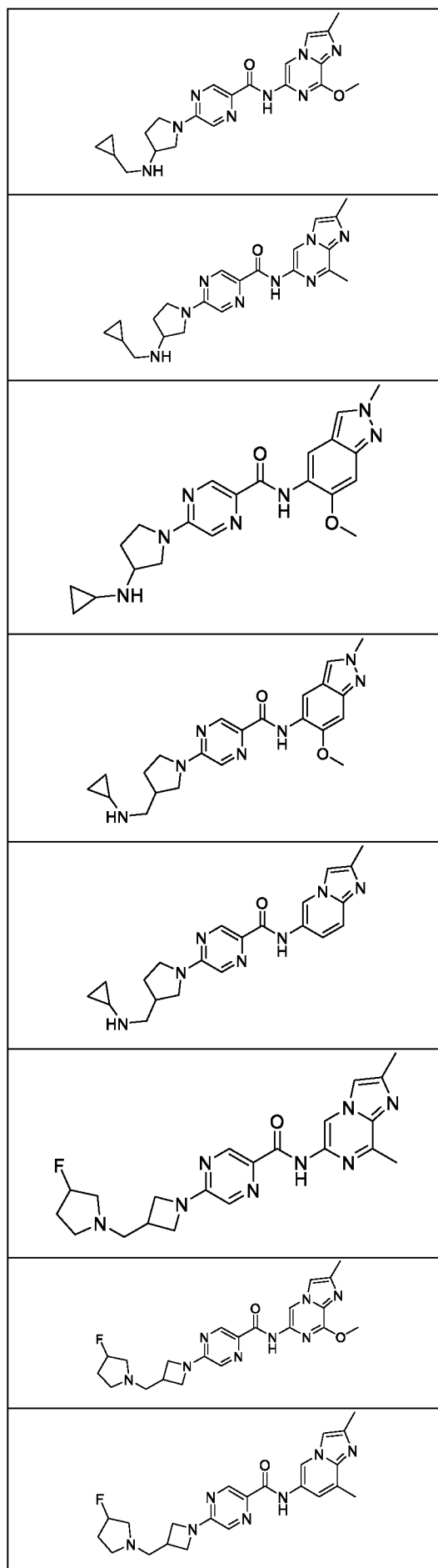
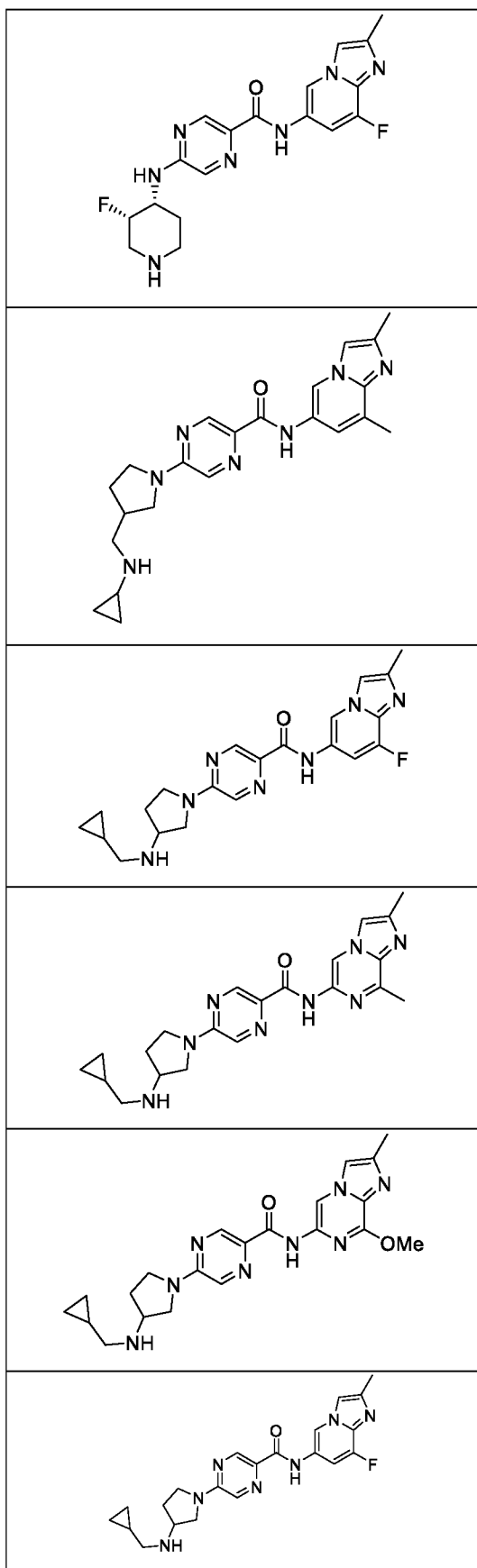


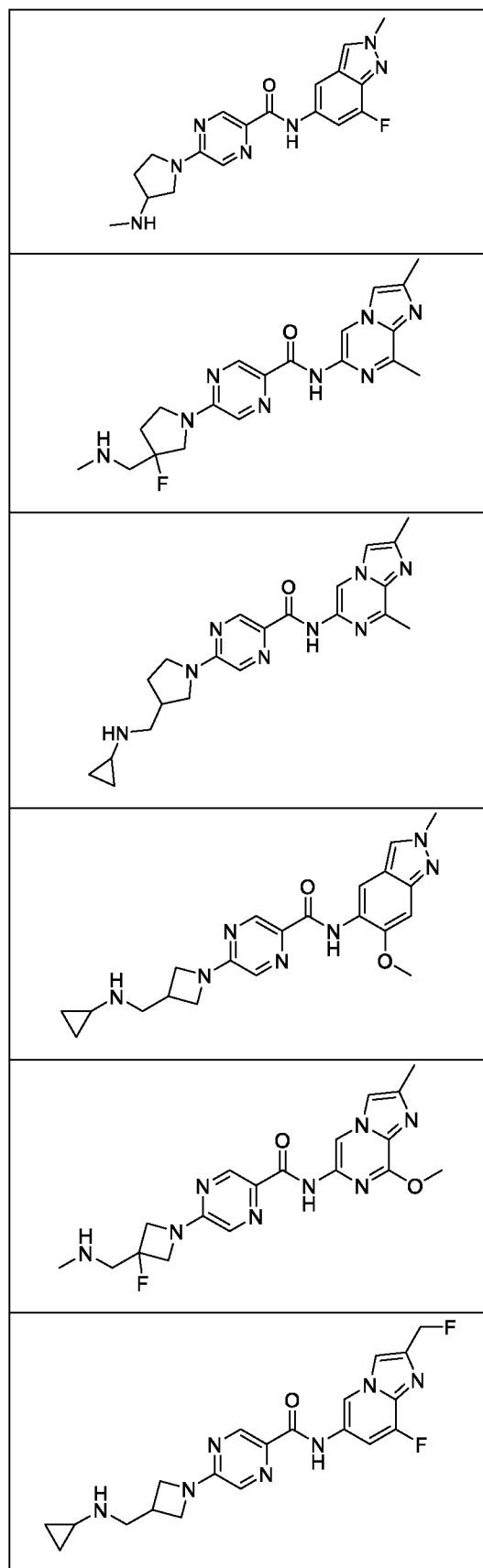
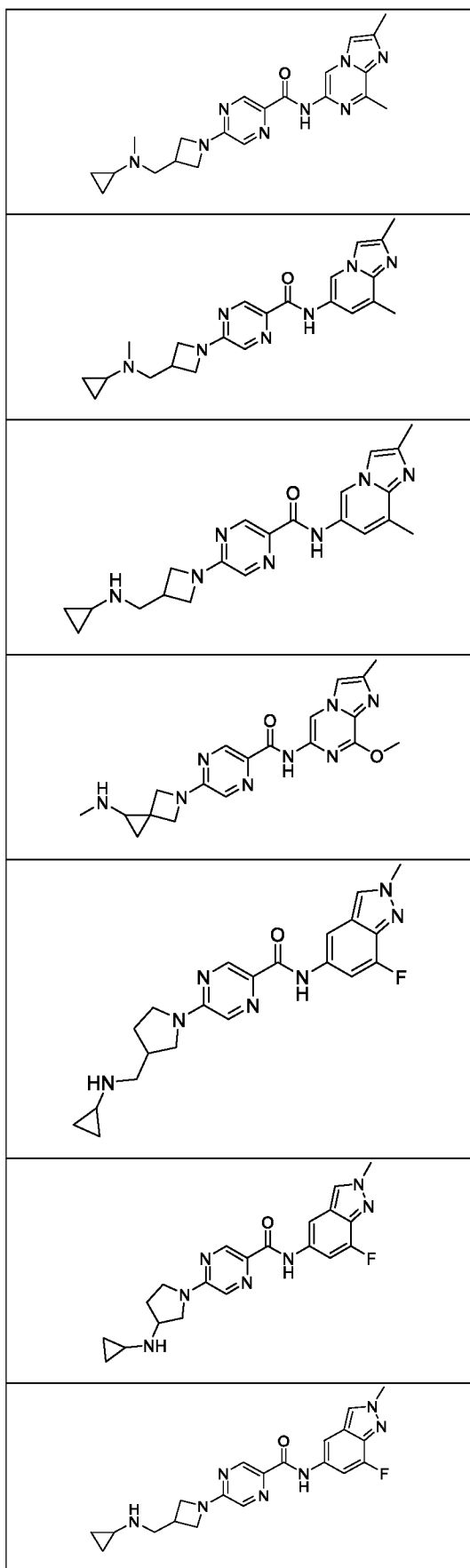


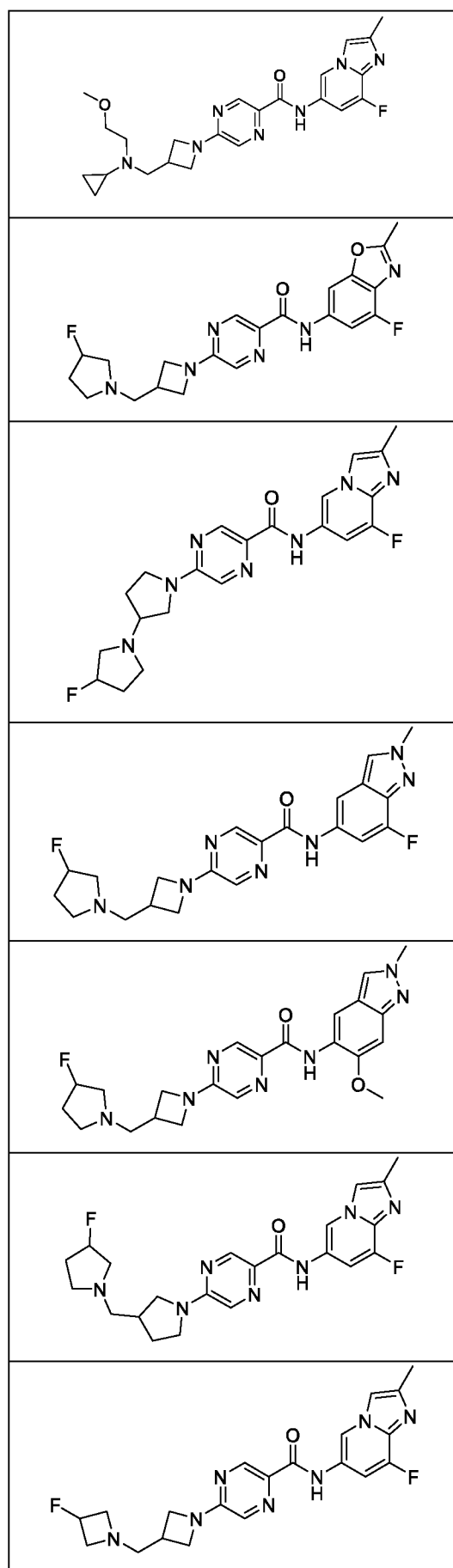
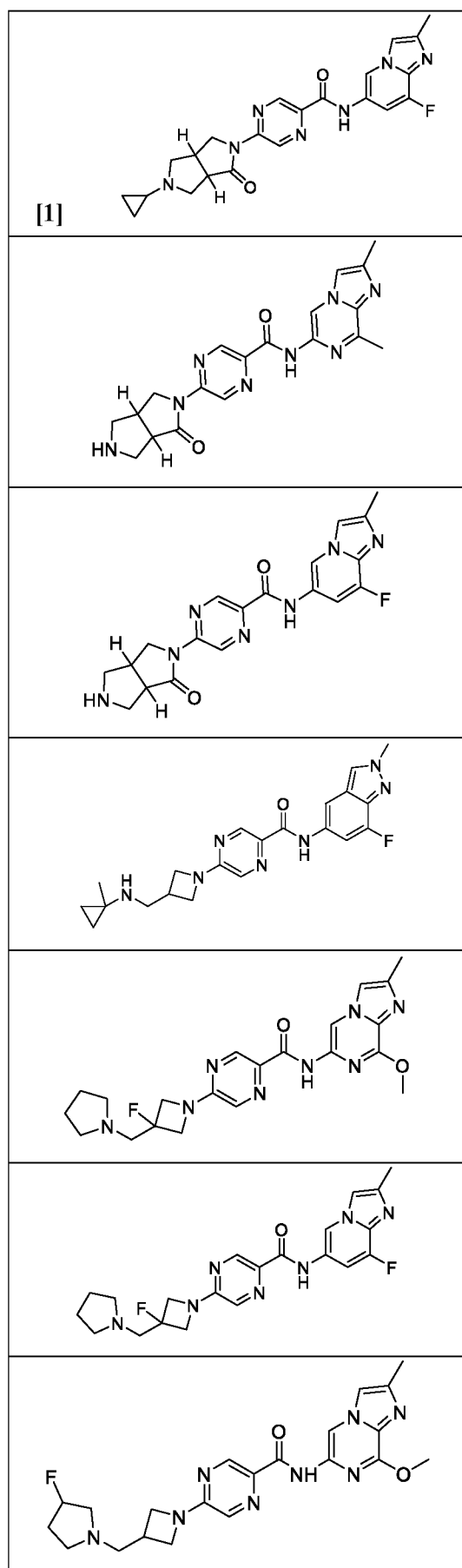


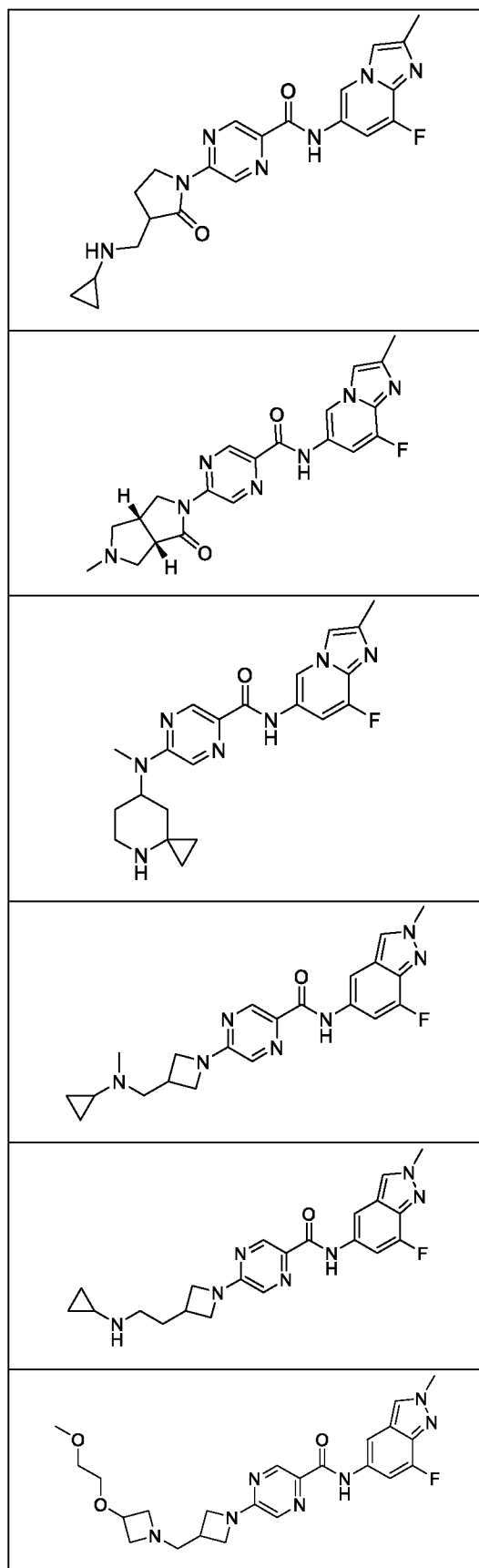
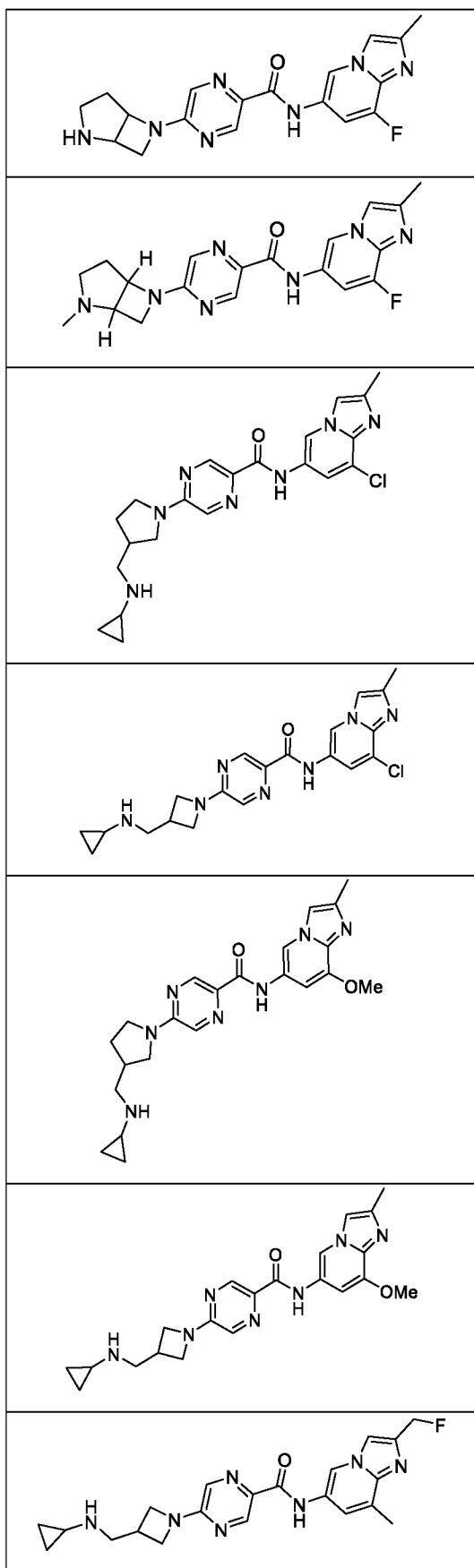


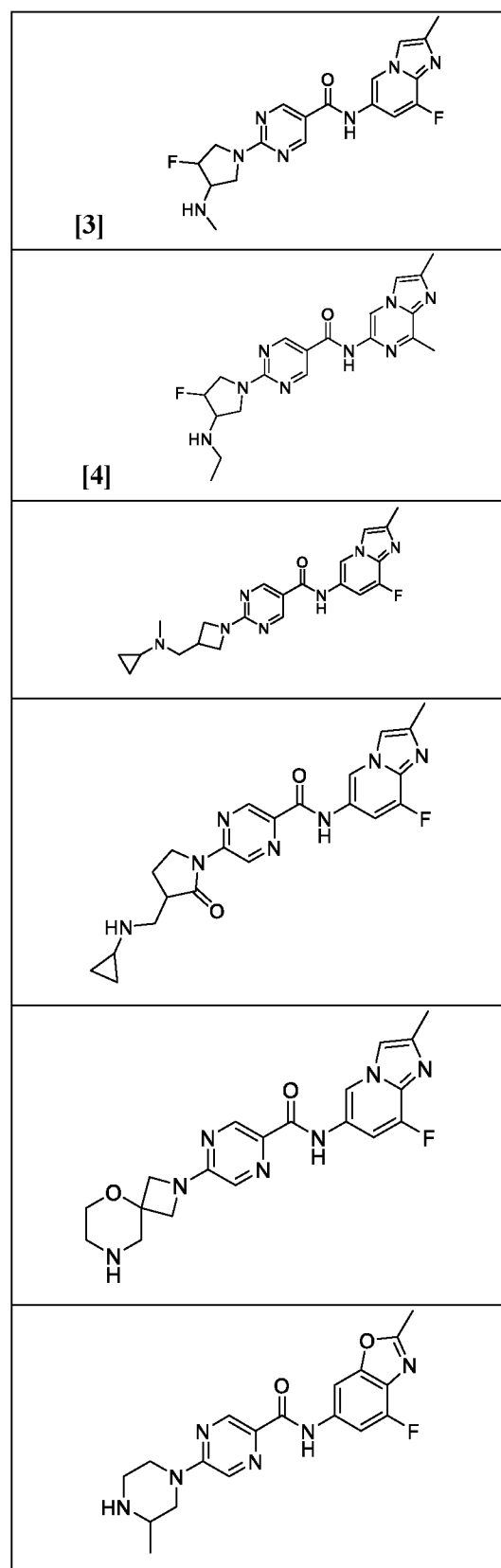
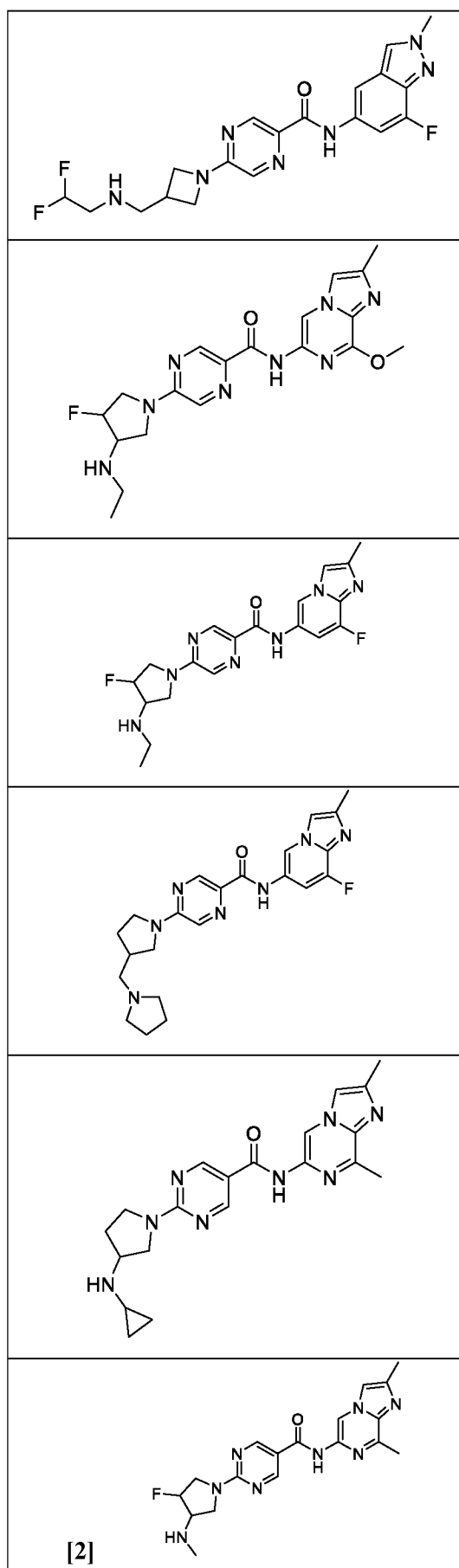


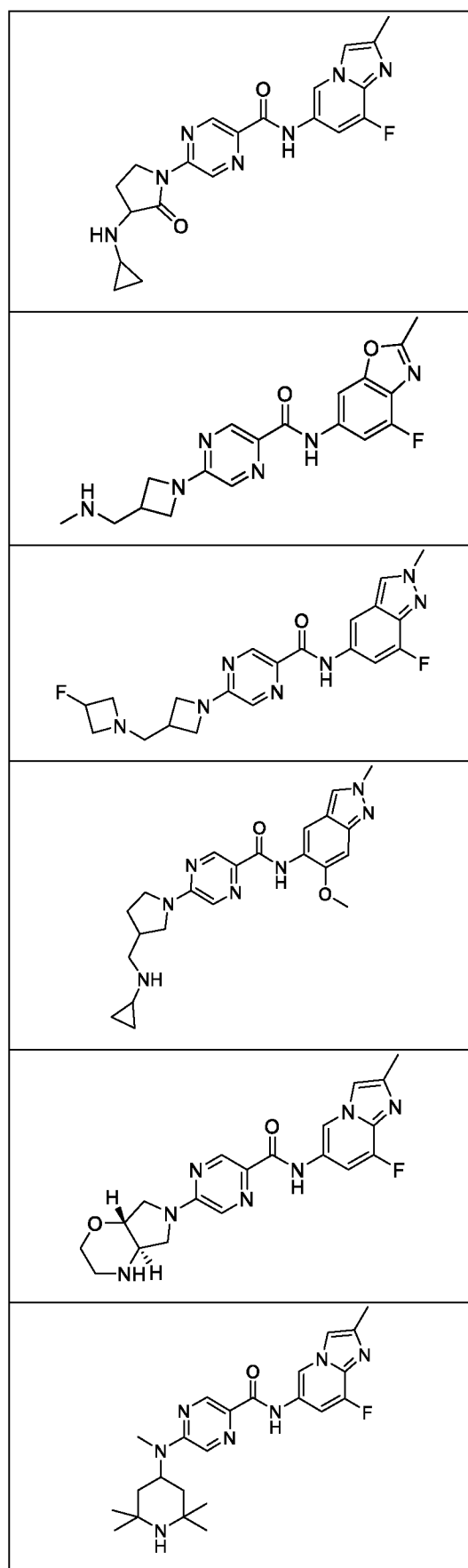
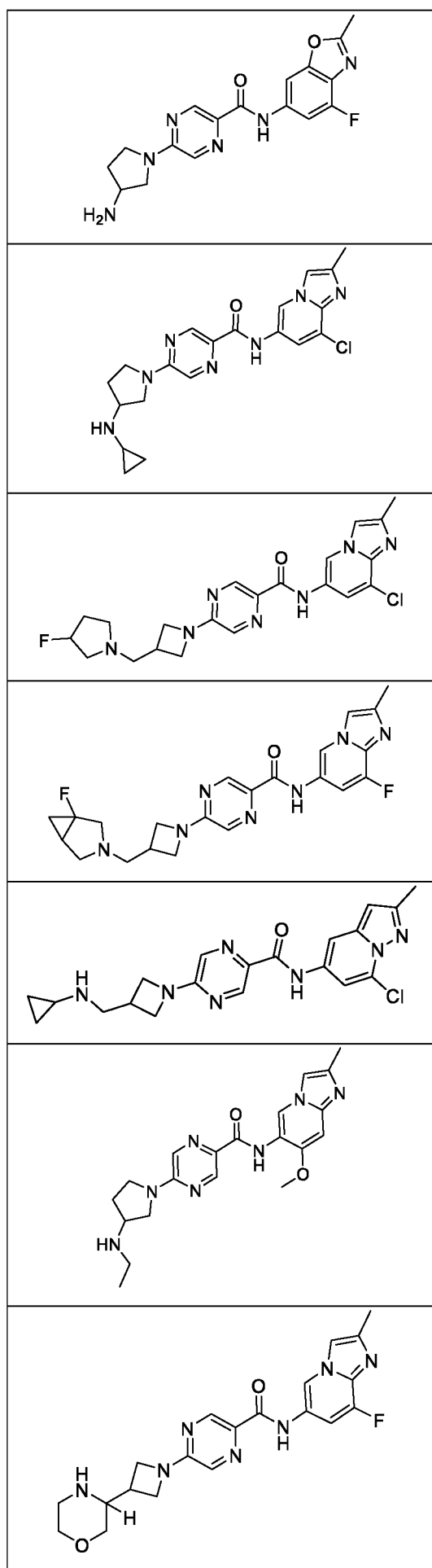


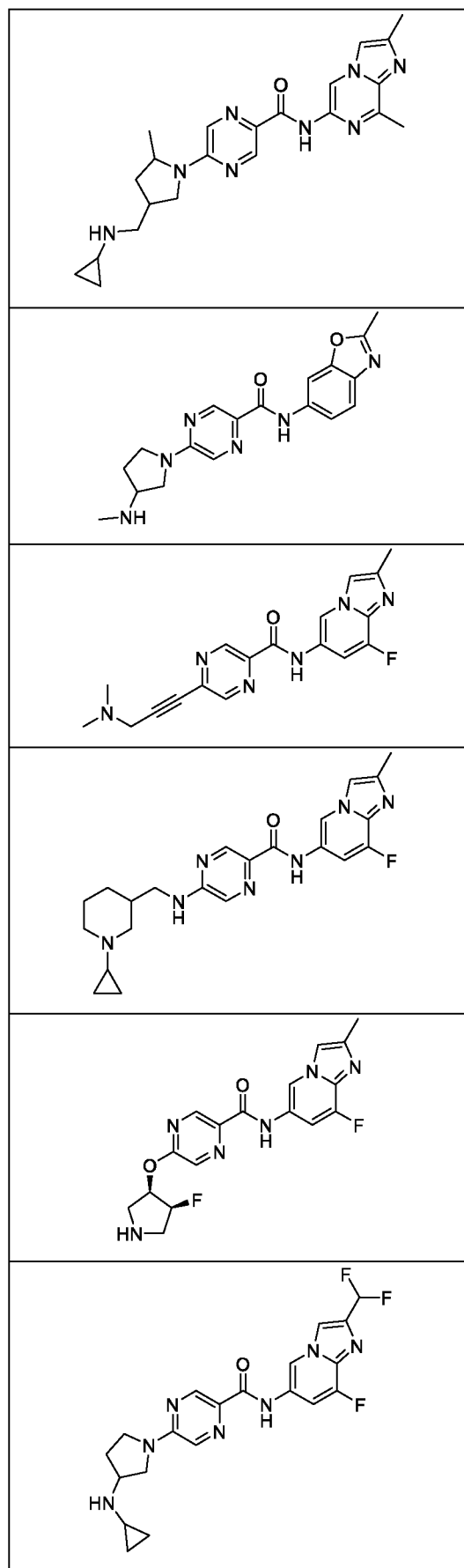
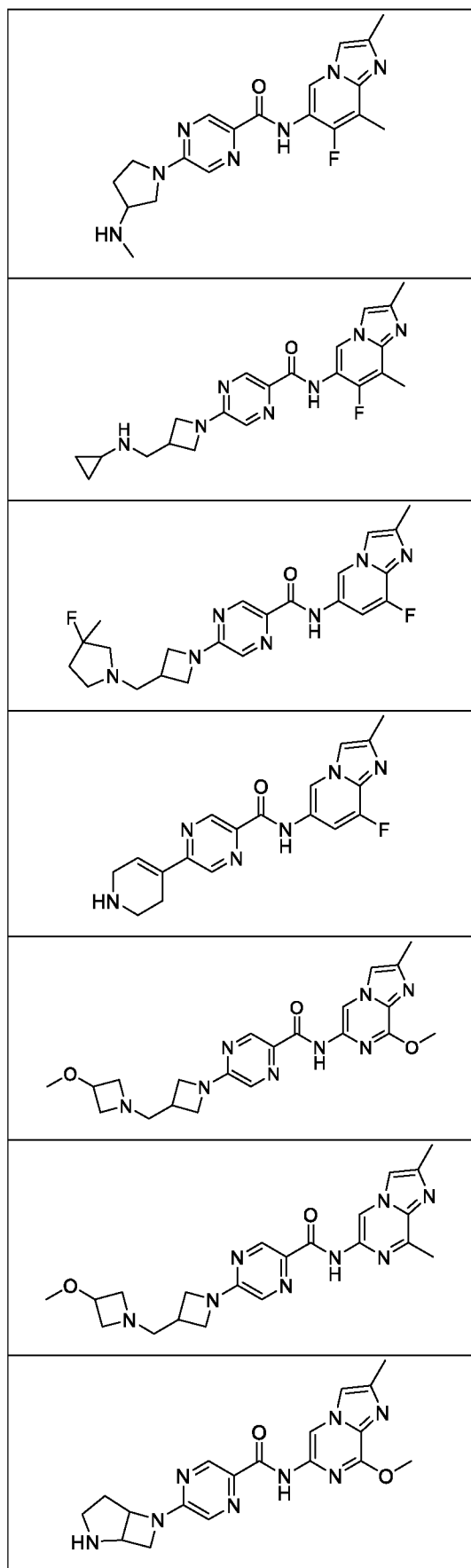












Показания и способы лечения

Соединение, описанное в настоящем документе, может быть полезным для лечения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком, связанным с нейродегенеративным заболеванием. В некоторых вариантах реализации соединения, описанное в настоящем документе, можно применять для обнаружения заболеваний или состояний, опосредованных, по меньшей мере частично, белком НТТ. В некоторых вариантах реализации лечение заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком, связанным с нейродегенеративным заболеванием, может включать введение соединения, описанного в настоящем документе. Лечение может включать совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более других активных агентов и/или видов терапии.

В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения заболевания или состояния, опосредованного, по меньшей мере частично, белком, связанным с нейродегенеративным заболеванием, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

Типичные заболевания или состояния являются следующими.

Болезнь Хантингтона (HD)

Болезнь Хантингтона (HD) представляет собой наследственное прогрессирующее нейродегенеративное состояние, характеризующееся двигательными дефектами, когнитивным дефицитом и психиатрическими нарушениями, а также нейродегенерацией и атрофией головного мозга. Атрофия может начинаться в стриатуме и коре головного мозга и распространяться на другие подкорковые области головного мозга. HD относится к группе нейродегенеративных заболеваний, при которых расширенный тракт CAG-повторов приводит к появлению в кодируемом белке длинных участков полиглутамина (polyQ). Указанная группа также включает дентато-рубро-паллидо-люйсовую атрофию (DRPLA), спинальную и бульбарную мышечную атрофию (SBMA) и спиноцеребеллярную атаксию. При HD наблюдалась селективная нейродегенерация проекционных шипиковых нейронов стриатума, высвобождающих γ -аминомасляную кислоту, хотя также сообщалось о потере нейронов во многих других областях головного мозга. Симптомы HD включают потерю управления двигательной активностью, психиатрические симптомы, нарушение памяти и/или когнитивных функций.

Белок хантингтина (белок НТТ) представляет собой мультидоменный белок 348 кДа, содержащий на своем аминоконце полиморфный домен, богатый

глутамином/пролином. Количество CAG-повторов в гене IT₁₅, который их кодирует, варьирует от 6 до 35 у здоровых людей; повторы в количестве 36 или более определяют аллель HD. Длина расширения CAG была обратно пропорциональна возрасту начала заболевания, при этом случаи начала заболевания в несовершеннолетнем периоде характеризуются расширениями, составляющими более 60 повторов. Пониженная пенетрантность наблюдается между 36 и 39 повторами. См. McColgan P, et al., Huntington's disease: a clinical review, Eur. J. Neurology, 2017, Vol. 25, 24-34, который в полном объеме включен в настоящую заявку посредством ссылки. Считается, что более длинный домен polyQ вызывает конформационные изменения в белке НТТ, что приводит к образованию им внутриклеточных агрегатов, которые во многих случаях проявляются как ядерные включения. Однако агрегаты также могут образоваться и вне ядра. Белок НТТ присутствует в ядре, клеточном теле, дендритах и нервных окончаниях нейронов, а также связан с рядом органелл, включая аппарат Гольджи, эндоплазматический ретикулум и митохондрии.

15 Диагноз болезни Хантингтона основан на подтвержденном семейном анамнезе или положительном генетическом тесте и появлении двигательного нарушения, определяемого по индексу диагностической достоверности, основанному на общем показателе двигательной активности (TMS) по унифицированной шкале оценки HD (UHDRS). Такой показатель варьирует от 0 (отсутствие двигательных аномалий, указывающих на HD) до 4 ($\geq 99\%$ связано с HD), при этом показатель 4 определяет начало двигательного нарушения или «проявление» HD. Однако слабовыраженные двигательные дефекты, когнитивный дефицит и психиатрические нарушения можно выявить за от 10 до 15 лет до начала проявления заболевания, и такие симптомы называют предманифестной стадией заболевания.

25 Стадии болезни Хантингтона (HD) описаны, например, в Winder, J.Y. et al., Assessment Scales for Patients with Advanced Huntington's Disease: Comparison of the UHDRS and UHDRS-FAP, Mov Disord Clin Pract. 2018 Sep-Oct; 5(5): 527–533, который в полном объеме включен в настоящий документ посредством ссылки. HD можно классифицировать как раннюю стадию (показатель общей функциональной способности (TFC) стадии 1 или 2), среднюю стадию (показатель TFC стадии 3) или позднюю стадию (показатель TFC стадии 4 или 5). См., например, Shoulson, I. et al., Huntington disease: Clinical care and evaluation, Neurology, 1979, Vol. 29(1), 1; Shoulson, I., Huntington disease: functional capacities in patients treated with neuroleptic and antidepressant drugs, Neurology, 1981, Vol. 31(10), 1333-35. Часть головного мозга, наиболее пораженная вследствие HD, и, следовательно, как полагают, наиболее вероятно содержащая дефекты белка НТТ,

представляет собой группу нервных клеток в основании мозга, известных под общим названием базальные ганглии. Базальные ганглии обеспечивают движения тела под действием мышц или «моторное движение». Основными компонентами базальных ганглиев являются хвостатое ядро (caudate) и скорлупа (putamen) (вместе известные как стриатум) и бледный шар (внешняя и внутренняя области). Также в состав базальных ганглиев часто входят черная субстанция и субталамическое ядро.

Базальные ганглии представляют собой группу подкорковых ядер, отвечающих в первую очередь за управление двигательной активностью, а также за выполнением других функций, таких как усвоение двигательного навыка, способность к целенаправленной деятельности и поведенческие реакции и эмоции. Считается, что нарушение сети базальных ганглиев приводит к нескольким двигательным нарушениям. Нормальное функционирование базальных ганглиев требует точной настройки нейронной возбудимости в каждом ядре для определения степени фасилитации или ингибирования движения в любой данный момент. Это опосредовано сложной организацией стриатума, в котором возбудимость средних шипиковых нейронов контролируется несколькими пред- и постсинаптическими механизмами, а также активностью промежуточных нейронов, и обеспечивается несколькими повторяющимися или внутренними контурами базальных ганглиев. Двигательный контур базальных ганглиев имеет две точки входа, стриатум и субталамическое ядро, и выход, внутренний сегмент бледного шара, который соединяется с корой через двигательную область таламуса.

Соединение, описанное в настоящем документе, при введении субъекту может ингибировать дегенерацию нейронов. В некоторых вариантах реализации ингибирование дегенерации нейронов может включать ингибирование дегенерации аксонов или нейронов в нейроне. Такое ингибирование относится ко всему нейрону или его части, например, клеточному телу нейрона, аксонам и дендритам. Указанное ингибирование можно оценить, например, путем анализа неврологической функции в соответствии со способами, известными в данной области техники.

Введение соединения, описанного в настоящем документе, может привести к облегчению, например, по меньшей мере 10% уменьшению (например, по меньшей мере 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70, 75%, 80%, 85%, 90% или 100% уменьшению) одного или более симптомов заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Заболевание или состояние может представлять собой расстройство нервной системы, обусловленное заболеванием, состоянием или терапией, оказывающей первичный эффект за пределами нервной системы; повреждение нервной системы, вызванное физической, механической или химической травмой; аутоиммунную

нейронную дегенерацию; нейродегенерацию, обусловленную инфекцией; и/или нейродегенерацию глаза. Симптомы дегенерации нервов включают, например, тремор, замедленность движения, атаксию, потерю равновесия, депрессию, снижение когнитивной функции, потерю кратковременной памяти, потерю долговременной памяти, спутанность сознания, изменения личности, языковые трудности, потерю сенсорного восприятия, чувствительность к прикосновению, онемение конечностей, мышечную слабость, мышечный паралич, мышечные судороги, мышечные спазмы, значительные изменения пищевых привычек, чрезмерный страх или беспокойство, бессонницу, бред, галлюцинации, усталость, боль в спине, боль в груди, проблемы с пищеварением, головную боль, учащенное сердцебиение, головокружение, расфокусированное зрение, тени или отсутствующие участки в поле зрения, метаморфопсию, нарушение цветового зрения, пониженное восстановление зрительной функции после воздействия яркого света и потерю контрастной чувствительности зрения.

Введение соединения, описанного в настоящем документе, может приводить к по меньшей мере 10% уменьшению (например, по меньшей мере 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% уменьшению) количества нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), которые дегенерируют в популяции нейронов или у субъекта по сравнению с количеством нейронов (или тел нейронов, их аксонов или дендритов), которые дегенерируют в популяции нейронов или у субъекта, которому не вводят одно или более из соединений, описанных в настоящем документе.

Нейроны могут передавать информацию от тканей и органов в центральную нервную систему (афферентные или сенсорные нейроны) и передавать сигналы от центральной нервной системы к эффекторным клеткам (эфферентным или двигательным нейронам). Другие нейроны, называемые интернейронами, соединяют нейроны внутри центральной нервной системы (головного мозга и позвоночника). Некоторые конкретные примеры типов нейронов, которые могут подвергаться лечению согласно настоящему изобретению, включают церебральные зерновидные нейроны, нейроны ганглий задних корешков, нейроны периферической нервной системы (например, сенсорные нейроны) и кортикальные нейроны. Другие примеры типов клеток, которые могут подвергаться лечению согласно настоящему изобретению, включают астроциты и микроглию.

Нейродегенеративное заболевание представляет собой заболевание или состояние, при котором нарушается функция нервной системы субъекта. Примеры нейродегенеративных заболеваний включают, например, болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, атаксию-

телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмайера-Фогта-Баттена), синдром коровьего бешенства (BSE), болезнь Канавана, синдром Коккейна, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, лобно-височную деменцию, синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированную деменцию, спинобульбарную мышечную атрофию, болезнь Краббе, куру, деменцию с тельцами Леви, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярную атаксию 3 типа), рассеянный склероз, рассеянную системную атрофию, нарколепсию, нейроборрелиоз, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, лобарную атрофию Пика, первичный латеральный склероз, прионную болезнь, болезнь Рефсума, болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, подострую сочетанную дегенерацию спинного мозга, вызванную злокачественной анемией, шизофрению, спиноцеребеллярную атаксию, спинальную мышечную атрофию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского, инсулинорезистентность или сухотку спинного мозга.

В некоторых вариантах реализации указанное заболевание или состояние выбрано из болезни Хантингтона (HD), дентато-рубро-паллидо-люйисовой атрофии, спинальной и бульбарной мышечной атрофии, спиноцеребеллярной атаксии, повреждения спинного мозга и/или головного мозга, хронической легочной гипертензии, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, кавернозной мальформации головного мозга, сердечно-сосудистого заболевания, болезни Альцгеймера (AD), глаукомы, рассеянного склероза (MS), повреждений роговицы, диабета, хронической и/или невропатической боли, инсульта, ишемии, ретинопатии, спинальной мышечной атрофии (SMA), эректильной дисфункции, нефропатии (негипертензивной), гипертензивной нефропатии, артериальной гипертензии (высокого артериального давления), поражения зрительного нерва, фиброза печени, волчанки, печеночной недостаточности после трансплантации, энцефаломиелита, эпилепсии и глиобластомы.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, можно применять для предотвращения или лечения потери памяти. Типы памяти, которые могут быть затронуты потерей и которые, таким образом, можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают эпизодическую память, смысловую память, кратковременную память и долговременную память.

В некоторых вариантах реализации заболевание или состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание, выбранное из болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, прионной болезни и спиноцеребеллярной атаксии. В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание классифицируют как болезнь экспансии

тринуклеотидных повторов. В некоторых вариантах реализации болезнь экспансии тринуклеотидных повторов классифицируют как относящуюся к категории I, категории II или категории III.

В некоторых вариантах реализации нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Хантингтона.

Также предложено применение соединения, описанного в настоящем документе, для получения лекарственного средства для применения в диагностике, для предотвращения или лечения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Например, заболевание или состояние может представлять собой болезнь Хантингтона.

Фармацевтические композиции и их введение

Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить в форме фармацевтической композиции. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, в том числе стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проникновения, солюбилизаторы и адъюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

Фармацевтическую композицию можно приготовить для введения различными способами, включая, например, пероральный, ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способы. В определенных вариантах реализации фармацевтическую композицию можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривенно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде средства для ингаляции.

Фармацевтическую композицию можно приготовить для введения путем инъекции. Формы, в которых описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция может быть в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии. Такую суспензию можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом наполнителе, например, такой как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых наполнителей, которые можно использовать, можно упомянуть воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов можно применять жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы можно приготовить в виде 0,01-10% изотонических растворов, рН от 5 до 7, с соответствующими солями.

Соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить парентерально в стерильной среде. Парентеральное введение включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратекальные инъекционные или инфузионные методы введения. Соединение, описанное в настоящем документе, в зависимости от применяемого наполнителя и концентрации, можно либо суспендировать, либо растворять в наполнителе. Адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные агенты, можно предпочтительно растворять в наполнителе. Во многих фармацевтических композициях для парентерального введения носитель составляет по меньшей мере 90% по массе относительно массы всей композиции. В некоторых вариантах реализации носитель для парентерального введения выбирают из пропиленгликоля, этилолеата, пирролидона, этанола и кунжутного масла.

Фармацевтическая композиция, например, для инъекции, может содержать циклодекстрин. Циклодекстрин может представлять собой, например, гидроксипропилциклодекстрин или сульфобутиловый эфир циклодекстрина. Циклодекстрин может представлять собой, например, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин или γ -циклодекстрин.

Соединение, описанное в настоящем документе, также можно ввести с помощью микросфер, липосом, других систем доставки микрочастиц или составов с замедленным высвобождением, помещенных в определенные ткани, в том числе в кровь. Подходящие примеры носителей с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в форме совместно используемых изделий, например,

суппозиториев или микрокапсул. Примеры можно найти, например, в Remington 's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Gennaro, A. R., Lippincott Williams & Wilkins; 20th edition (Dec. 15, 2000) ISBN 0-912734-04-3 и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Ansel, N. C. et al. 7th Edition ISBN 0-683305-72-7, полное описание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

Фармацевтическую композицию можно приготовить для перорального введения. Фармацевтическая композиция может быть в форме, например, капсулы или таблетки. Пероральный состав может содержать энтеросолюбильное покрытие. При изготовлении фармацевтической композиции соединение, описанное в настоящем документе, обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, пакета-саше, бумажного или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в виде твердого, полутвердого или жидкого вещества, которое действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, пакетов-саше, крахмальных облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных инъекционных растворов и стерильных порошков в пакетиках.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу. Фармацевтическая композиция может дополнительно включать смазывающие добавки, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; увлажняющие агенты; эмульгирующие и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и вкусоароматические добавки.

Путем применения процедур, известных в данной области техники, фармацевтическую композицию можно приготовить таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения субъекту. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы на основе осмотического насоса и растворяющиеся системы, содержащие покрытые полимером резервуары или составы «лекарственное средство-полимерная матрица». В другом составе для применения в способах, описанных в настоящем документе, используют устройства для

трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии описанных в настоящем документе соединений в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. Такие пластыри могут быть выполнены с возможностью непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических агентов или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, соединение, описанное в настоящем документе, можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом с получением твердой предварительной композиции (композиции до придания ей лекарственной формы), содержащей гомогенную смесь. При упоминании указанных предварительных композиций как гомогенных предложенное соединение может быть равномерно диспергировано по всей композиции, так что такую композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

Таблетки или пилюли, содержащие описанные в настоящем документе соединения, могут иметь покрытие или могут быть составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний дозируемый компонент и внешний дозируемый компонент, при этом последний имеет форму оболочки, расположенной поверх первого компонента. Два указанных компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который предназначен для противодействия распаду в желудке и обеспечения прохождения внутреннего компонента в кишечник в неповрежденном виде или для замедления высвобождения. Для получения таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно применять различные вещества, при этом указанные вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Соединение, описанное в настоящем документе, можно включать в жидкие пероральные препараты, такие как, например, водные или масляные суспензии, растворы, эмульсии, сиропы или эликсиры. Кроме того, фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, могут быть представлены в виде сухого продукта для разбавления перед применением водой или другим подходящим наполнителем. Указанные жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие агенты (например, сорбитовый сироп, метилцеллюлозу,

глюкозу/сахар, сироп, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, алюминиево-стеариновый гель и гидрогенизированные пищевые жиры), эмульгирующие агенты (например, лецитин, моноолеат сорбита или гуммиарабик), неводные наполнители, которые могут включать пищевые масла (например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, силиловые сложные эфиры, пропиленгликоль и этиловый спирт) и консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат и сорбиновая кислота).

Композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации композиции вводят пероральным или назальным респираторным путем для обеспечения местного или системного эффекта. В других вариантах реализации композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены путем применения инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату прерывистого действия с положительным давлением. Раствор, суспензию или порошковые композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтическую композицию можно вводить в соответствующей дозе, определенной информированным практикующим врачом. Соединение или фармацевтическую композицию можно вводить в однократной дозе или в многократных дозах и в однократной лекарственной форме или в множестве лекарственных форм (например, в двух таблетках или трех капсулах). Для любого конкретного субъекта соответствующая доза будет зависеть от множества факторов, в том числе активности конкретного применяемого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, времени введения, способа введения, скорости выведения, активных агентов, применяемых в комбинации, и тяжести конкретного заболевания или состояния у субъекта. Например, дозу можно выразить в виде количества миллиграммов описанного в настоящем документе соединения на килограмм массы тела субъекта (мг/кг) в сутки. Приемлемой может быть доза от примерно 0,1 до примерно 150 мг/кг. В некоторых вариантах реализации приемлемыми могут быть дозы от примерно 0,1 до примерно 100 мг/кг. В некоторых вариантах реализации приемлемой может быть доза от примерно 0,0001 до примерно 100 мг на кг

массы тела в сутки, от примерно 0,001 до примерно 50 мг соединения на кг массы тела или от примерно 0,01 до примерно 10 мг соединения на кг массы тела. В некоторых вариантах реализации дозу можно вводить за несколько введений в сутки, например, за одно введение в сутки, два введения в сутки или три введения в сутки. В некоторых вариантах реализации дозу можно вводить один раз в два дня, один раз в три дня, один раз в четыре дня или один раз в неделю. Нормализация в зависимости от массы тела субъекта особенно полезна при корректировке дозировок между субъектами со значительно различающимися размерами, например, как это происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы для субъекта, не представляющего собой человека, такого как собака, в дозировку, подходящую для человека.

Наборы

Кроме того, в настоящем изобретении предложены наборы, которые включают соединение, описанное в данном документе, и подходящую упаковку. В определенных вариантах реализации набор дополнительно содержит инструкции по применению. В одном из аспектов набор включает соединение, описанное в настоящем документе, и этикетку и/или инструкции по применению соединения для лечения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе.

В настоящем изобретении также предложены изделия, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе, в подходящем контейнере. Контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц и/или пакет для внутривенного вливания.

Комбинированная терапия

В некоторых вариантах реализации соединение, описанное в настоящей документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами.

Способы, описанные в настоящем документе, включают способы обнаружения, лечения или предотвращения заболевания или состояния, описанного в настоящем документе, например, болезни Хантингтона, включающие введение субъекту, одновременно или последовательно, соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных активных агентов. В способах с одновременным введением указанные агенты могут присутствовать в комбинированной композиции или могут быть введены по отдельности. При применении в комбинации с одним или более дополнительными активными агентами соединение, описанное в настоящем документе,

можно вводить до, одновременно или после введения дополнительных активных агентов. Введение можно осуществлять определенным способом или разными способами.

Кроме того, предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в настоящем документе, и один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рisperидон. Аналогичным образом, также предложена фармацевтическая композиция в упаковке, содержащая фармацевтическую композицию, содержащую соединение, описанное в настоящем документе, и другую композицию, содержащую один или более дополнительных фармацевтических агентов, применяемых для лечения болезни Хантингтона, таких как, но не ограничиваясь ими, карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин и рisperидон. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой карбамазепин, клоназепам, диазепам, флуоксетин, эсциталопрам, вальпроат, ламотриджин, амитриптилин, имипрамин, дезипрамин, нортриптилин, пароксетин, флуоксетин, сертралин, тетрабеназин, галоперидол, хлорпромазин, тиоридазин, сульпирид, кветиапин, клозапин или рisperидон.

Также предложены способы лечения или предотвращения болезни Альцгеймера, в том числе лечение нарушения памяти и/или когнитивных функций, связанных с болезнью Альцгеймера, включающие введение субъекту, одновременно или последовательно, соединения, описанного в настоящем документе, и одного или более дополнительных агентов. В некоторых вариантах реализации активный агент представляет собой Reminyl® (реминил), Cognex® (когнекс), Aricept® (арицепт), Exelon® (экселон), Akatinol® (актатинол), Neotropin™ (неотропин), Eldepryl® (элдеприл), эстроген или клиоквинол.

В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Паркинсона, например, с L-допа, агонистами дофамина (например, бромокриптином, перголидом, прамипексолом, ропиниролом, каберголином, апоморфином и лизуридом), ингибиторами допа-декарбоксилазы (например, леводопа, бенсеразидом и карбидопа) и/или ингибиторами МАО-В (моноаминоксидаза типа В) (например, селегилином и разагилином). В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем

документе, можно вводить с активным агентом для лечения болезни Альцгеймера, например, с ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, донепезилом, галантамином и ривастигмином) и/или антагонистами рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) (например, мемантином).

5

Синтез соединений

Соединение, описанное в настоящем документе, можно получить с применением способов, рассмотренных в настоящем документе, и их обычных модификаций, которые будут очевидны с учетом приведенного в настоящем документе описания и способов, хорошо известных в данной области техники. В дополнение к способам, описанным в настоящем документе, можно использовать общепринятые и хорошо известные способы синтеза. Синтез типичного соединения, описанного в настоящем документе, можно осуществлять, как описано в приведенных ниже примерах. При наличии, реагенты можно приобрести на коммерческой основе, например, у компании Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ.

Соединение, описанное в настоящем документе, можно получить из легкодоступных исходных веществ с применением, например, следующих общих способов и процедур. Следует понимать, что, когда указаны типичные или предпочтительные условия процесса (то есть, температура реакции, время, мольные отношения реагентов, растворители, давления и т. д.), можно также использовать и другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьировать в зависимости от конкретных реагентов или применяемого растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области техники с помощью общепринятых процедур оптимизации.

Кроме того, как будет понятно специалистам в данной области, для предотвращения протекания нежелательных реакций некоторых функциональных групп могут потребоваться обычные защитные группы. Подходящие защитные группы для различных функциональных групп, а также подходящие условия для защиты и снятия защиты с определенных функциональных групп, хорошо известны в данной области техники. Например, многочисленные защитные группы описаны в Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006), *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience и ссылках, приведенных в указанном документе.

Кроме того, соединение, описанное в настоящем документе, может содержать один или более асимметричных («хиральных») центров. Соответственно, при необходимости, такие соединения можно получить или выделить в виде чистых стереоизомеров, то есть в

виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных стереоизомером. Все такие стереоизомеры (и обогащенные смеси) включены в объем настоящего изобретения, если не указано иное. Чистые стереоизомеры (или обогащенные смеси) можно получить при применении, например, оптически активных исходных веществ или стереоселективных реагентов, хорошо известных в данной области техники. 5
Альтернативно, рацемические смеси таких соединений можно разделить с помощью, например, хиральной колоночной хроматографии, сверхкритической жидкостной хроматографии, хиральных расщепляющих агентов и т. п. При необходимости получения энантиомерно чистых или обогащенных соединений можно использовать хиральную 10
хроматографию и/или энантиомерно чистые или обогащенные исходные вещества, которые обычно применяют в данной области техники или которые описаны в приведенных ниже примерах.

Исходные вещества для следующих реакций представляют собой в общем случае известные соединения или могут быть получены с применением известных процедур или их очевидных модификаций. Например, многие из исходных веществ можно приобрести у 15
коммерческих поставщиков, таких как компании Sigma Aldrich, Alfa Aesar и т.д. Другие исходные вещества можно получить с помощью процедур или их очевидных модификаций, описанных в стандартных справочных пособиях, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991), Rodd's 20
Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 и Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» и «инертный 25
растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемой вместе с ним (включающему, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформаид («ДМФА»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол, пиридин и т.п.). В общем случае, термин «инертный», применяемый в настоящем документе в отношении растворителя, относится к веществу, 30
которое не подвергается реакции с образованием представляющего интерес целевого соединения посредством реакций образования углерод-углеродных связей. Если не указано обратное, растворители, применяемые в реакциях согласно настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями, при этом реакции проводят в атмосфере инертного газа, предпочтительно в атмосфере азота или аргона.

Термин «в достаточном количестве» означает добавление количества, достаточного для достижения указанной функции, например, для доведения раствора до требуемого объема (т.е., 100%).

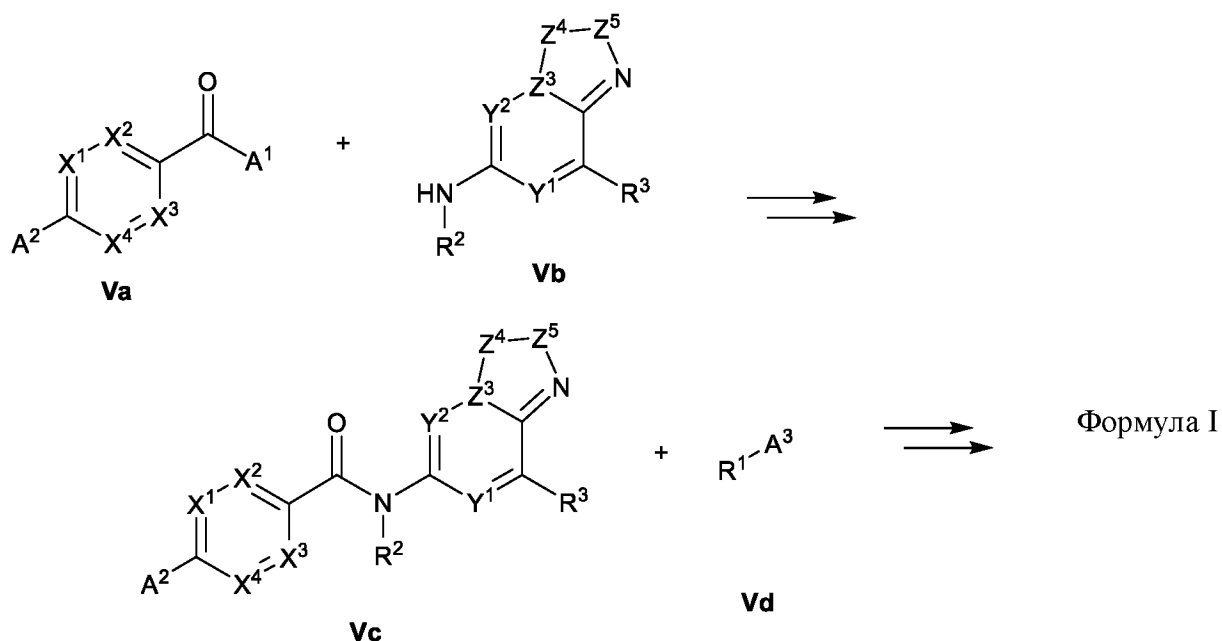
5 Следует также понимать, что на каждой из приведенных ниже схем добавление любого заместителя может приводить к получению ряда изомерных продуктов (в том числе, но не ограничиваясь ими, энантиомеров или одного или более диастереомеров), любой или все из которых можно выделить и очистить с применением общепринятых методов.

10 Включение изотопной метки, например, атома дейтерия, в соединение, описанное в настоящем документе, можно осуществлять путем взаимодействия подходящего исходного вещества(веществ) с реагентом, содержащим радиоактивный изотоп. Способы обычно следуют тем же принципам, что и стандартные органические химические реакции, и могут быть осуществлены любым методом, известным специалистам в данной области техники, включая методы, приведенные в настоящем описании.

15 На схеме 1 показаны типичные пути синтеза соединений, предложенных в настоящем изобретении (например, соединений формулы I). Соединения формулы I или других формул или соединения, описанные в настоящем документе, обычно получают путем сначала синтеза соединений формулы Va и Vb, а затем присоединения требуемых заместителей путем применения подходящих условий (например, образование амидной
20 связи, нуклеофильное ароматическое замещение или кросс-сочетание).

В некоторых вариантах реализации синтез соединения формулы I проводят согласно схеме 1. Синтез соединения формулы I можно осуществлять путем сочетания соединения Va с соединением Vb с получением соединения Vc, сочетания соединения Vc с соединением Vd и получения соединения формулы I на одной или более последующих
25 стадиях.

Схема 1



5 На схеме 1 R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , Y^1 и Y^2 определены в настоящем документе выше. A^1 , A^2 и A^3 определены ниже, и Z^3 - Z^4 - Z^5 представляет собой $N\text{-CR}^7\text{=CR}^8$ или $C\text{=CR}^7\text{-NR}^{10}$.

10 На схеме 1 соединение Va можно соединить с соединением Vb путем образования амидной связи посредством уходящей группы в A^1 и амина в соединении Vb (как показано на схеме 1). A^1 может представлять собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галогенид, псевдогалогенид, карбоновая кислота или карбоилат. Соединение Va можно активировать в A^1 с помощью активирующего агента для активации карбоксилатной группы (например, гексафторфосфата хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния, HATU, HBTU), необязательно в присутствии основания

15 (например, 1-метилимидазола, триэтиламина, диизопропилэтиламина) и в подходящем растворителе (например, полярном апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, ДМФА или дихлорметан). Альтернативно, карбоксилат в A^1 можно сначала активировать с помощью активирующего агента (например, оксалилхлорида), а затем объединить с соединением Vb в присутствии основания (например, триэтиламина,

20 диизопропилэтиламина). В таких вариантах реализации активированную форму соединения Va (например, где A^1 представляет собой галогенид, такой как хлорид) не обязательно выделять, и реакцию можно проводить в одной емкости.

На схеме 1 показано, как можно получить соединение формулы I. Таким образом, соединение Vc можно соединить с соединением Vd в реакции сочетания, например, путем

нуклеофильного присоединения, такого как нуклеофильное ароматическое замещение в соединении Vc у A². В таких вариантах реализации A² может представлять собой подходящую уходящую группу (например, галогенид, такой как хлорид или фторид, или псевдогалогенид, такой как сульфонил), и A³ может представлять собой атом водорода или, когда R¹ присутствует в виде аниона, катион (например, ион натрия, ион калия). Нуклеофильное ароматическое замещение можно осуществлять при нагревании (например, до температуры от 50 до 200 °C) в присутствии основания (например, триэтиламина, карбоната цезия, NaN, карбоната калия, пиридина) и в подходящем растворителе (например, диоксане, ДМФА, ацетонитриле, ДМСО). Альтернативно, соединение Vc можно соединить с соединением Vd в реакции сочетания (например, реакции сочетания, катализируемой металлом). В таких вариантах реализации, например, A² может представлять собой уходящую группу (например, галогенид, такой как хлорид или бромид, или псевдогалогенид, такой как сульфонил), R¹ может содержать подходящую функциональную связывающую группу (например, двойную связь углерод-углерод), и A³ может служить в качестве комплементарного партнера по реакции сочетания с A² (например, представлять собой атом водорода или олово- или борсодержащую группу). Реакцию можно проводить с катализатором (например, дихлоридом бис(трифенилфосфин)палладия(II)) и необязательно в присутствии основания (например, карбоната натрия).

В некоторых вариантах реализации A² может представлять собой R¹, и соединение Vc можно превратить в соединение формулы I непосредственно (без реакции с соединением Vd).

В соединении Va, Vb, Vc и/или Vd любой из R¹, R², R³, X¹, X², X³, X⁴, Y¹, Y², Z⁴ и Z⁵ может присутствовать в защищенной форме, например, в аминовой или гидроксильной группе. Аминозащитные группы включают группы, которые известны в данной области техники и описаны в настоящем документе, в том числе, например, *трет*-бутоксикарбонильную группу. В таких вариантах реализации может потребоваться дополнительная стадия снятия защиты. Например, если защитная группа представляет собой *трет*-бутоксикарбонильную группу, для получения соединения формулы I может потребоваться стадия снятия защиты с помощью кислоты (например, с применением HCl в диоксане или ТФУ).

Специалисту в данной области техники будет понятно, что для конкретного варианта реализации у коммерческого поставщика можно приобрести любое из соединений Va, Vb, Vc или Vd. Альтернативный синтез соединения Va, Vb, Vc или Vd

может представлять собой синтез, описанный в настоящем документе или известный специалистам в данной области техники.

ПРИМЕРЫ

5

Следующие примеры включены в данный документ для демонстрации конкретных вариантов реализации настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что методы, описанные в приведенных ниже примерах, представляют собой методы, которые хорошо работают при практической реализации настоящего изобретения и, таким образом, можно считать, что они представляют собой конкретные способы его практического применения. Однако в свете настоящего описания специалистам в данной области техники следует понимать, что в конкретных рассмотренных вариантах реализации можно сделать много изменений и все же получить аналогичный или похожий результат без отступления от существа и объема настоящего изобретения.

10

15

Аналитические методы

Методы контроля качества с применением кислоты

AcHSSC18 - стандартная СЭЖХ-МС (сверхэффективная жидкостная хроматография- масс-спектроскопия) с применением кислоты

20

Контрольно-измерительное оборудование	СВЭЖХ + диодно-матричный детектор (DAD) Waters + Waters SQD2, одноквадрупольный детектор для СВЭЖХ-МС		
Файлы MassLynx			
Колонка	Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100 × 2,1 мм. (Плюс защитный картридж), поддерживают при определенной <u>температуре</u>		
Мобильная фаза А:	Вода (высокая чистота за счет системы очистки PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислотой		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил (класс «дальний УФ») с 0,1% (об./об.) муравьиной кислотой		
Поток	0,4 мл/мин		
Режим хроматографирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	95	05
	0,4	95	05

	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Образец	0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).		
Детекторы	УФ, диодная матрица 210 нм-400 нм Разрешение 1,2 нм Другие профили длин волн получают из данных DAD		
	МС, масса 100-700 (или –1500 для высокомолекулярного метода) при ES+ и ES- (300 мкл/мин с делением на МС)		

10cm_Formic_AQ - стандартная СВЭЖХ-МС с применением кислоты

Контрольно-измерительное оборудование	СВЭЖХ + диодно-матричный детектор (DAD) Waters + Waters SQD2, одноквадрупольный детектор для СВЭЖХ-МС		
Файлы MassLynx			
Колонка	Acquity UPLC HSS C18 1,8 мкм 100 × 2,1 мм. (Плюс защитный картридж), поддерживают при определенной <u>температуре</u>		
Мобильная фаза А:	Вода (высокая чистота за счет системы очистки PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислотой		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил (класс «дальний УФ») с 0,1% (об./об.) муравьиной кислотой		
Поток	0,5 мл/мин		
Режим хроматографирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	95	05
	1,2	95	05
	3,5	0	100
	4,9	0	100
	5	95	05
	6	95	05
Образец	0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).		
Детекторы	УФ, диодная матрица 210 нм-400 нм Разрешение 1,2 нм Другие профили длин волн получают из данных DAD		
	МС, масса 100-700 (или –1500 для высокомолекулярного метода) при ES+ и ES- (300 мкл/мин с делением на МС)		

Способ 1 с применением кислоты - стандартная СВЭЖХ-МС с применением кислоты

Контрольно-измерительное оборудование	СВЭЖХ + Shimadzu SQD2, одноквадрупольный детектор для СВЭЖХ-МС		
Колонка	Колонка Phenomenex C18 Kinetex, 5 мкм (4,6 × 150 мм). (Плюс защитный картридж), поддерживают при определенной температуре		
Мобильная фаза А:	Вода с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой		
Поток	2,0 мл/мин		
Режим хроматографирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	95	5
	10,0	0	100
	13,0	0	100
	14,0	95	5
Образец	0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).		
Детекторы	УФ, 254 нм и 215 нм		
	МС, масса 100-700 при ES+ и ES- (300 мкл/мин с делением на МС)		

5 Методы контроля качества с применением основания

BicarbVENH18 - стандартная СЭЖХ-МС с применением основания

Контрольно-измерительное оборудование	СВЭЖХ + диодно-матричный детектор (DAD) Waters + Waters SQD2, одноквадрупольный детектор для СВЭЖХ-МС		
Файлы MassLynx			
Колонка	Acquity UPLC VENH Shield RP18 1,7 мкм 100 × 2,1 мм. (Плюс защитный картридж), поддерживают при определенной температуре		
Мобильная фаза	Вода (высокая чистота за счет системы очистки PureLab Option) с		

А:	10 мМ бикарбонатом аммония (гидрокарбонатом аммония)		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил (класс «дальний УФ»)		
Поток	0,4 мл/мин		
Режим хроматографирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	95	05
	0,4	95	05
	6,0	05	95
	6,8	05	95
	7,0	95	05
	8,0	95	05
Образец	0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).		
Детекторы	УФ, диодная матрица 210 нм-400 нм Разрешение 1,2 нм Другие профили длин волн получают из данных DAD		
	МС, масса 100-700 (или –1500 для высокомолекулярного метода) при ES+ и ES- (300 мкл/мин с делением на МС)		

10cm_Bicarb_AQ - стандартная СВЭЖХ-МС с применением основания

Контрольно-измерительное оборудование	СВЭЖХ + диодно-матричный детектор (DAD) Waters + Waters SQD2, одноквадрупольный детектор для СВЭЖХ-МС		
Файлы MassLynx			
Колонка	Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм 100 × 2,1 мм. (Плюс защитный картридж), поддерживают при определенной температуре		
Мобильная фаза А:	Вода (высокая чистота за счет системы очистки PureLab Option) с 10 мМ бикарбонатом аммония (гидрокарбонатом аммония)		
Мобильная фаза В:	Ацетонитрил (класс «дальний УФ»)		
Поток	0,5 мл/мин		
Режим хроматографирования	Время (мин)	% А	% В
	0,0	95	05
	1,2	95	05
	3,5	0	100

	4,9	0	100
	5	95	05
	6	95	05
Образец	0,5-2 мкл (концентрация ~ 0,2-1 мг/мл).		
Детекторы	УФ, диодная матрица 210 нм-400 нм Разрешение 1,2 нм Другие профили длин волн получают из данных DAD		
	МС, масса 100-700 (или –1500 для высокомолекулярного метода) при ES+ и ES- (300 мкл/мин с делением на МС)		

Общие процедуры

Соединения получили название с помощью инструмента Chemdraw 18.1, генерирующего наименования химических структур. Все реакции, включающие чувствительные к воздуху или влаге реагенты, проводили в атмосфере азота с применением высушенных растворителей и стеклянной посуды.

Примеры 1-140

Примеры 1-140 осуществляли согласно следующим способам:

- 10 **Способ А** Гидролиз сложного эфира
- Сложный эфир, метанол (11 мл/ммоль), воду (1,08 мл/ммоль) и LiOH·H₂O (1 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, затем при 50 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь упаривали досуха с получением соответствующей карбоксилатной соли лития.
- 15 **Способ В** Реакция сочетания в присутствии HBTU (гексафторфосфат 2-1Н-бензотриазол-1-ил -1,1,3,3-тетраметилурония)
- Карбоксилатную соль лития, амин (1,0 экв.), HBTU (1,0 экв.), триэтиламин (12 экв.) и ДМФА (7 мл/ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ.
- 20 **Способ С** Снятие Вос-защиты с помощью HCl
- Вос-защищенный амин, метанол (20 мл/ммоль) и 4N HCl в диоксане (20 мл/ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение от 2 до 17 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ.
- 25 **Способ D** Вытеснение посредством нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr)
- Замещенные арилгалогениды, амин (1 экв.), карбонат цезия (1,1 экв.) и ДМФА (5 мл/ммоль) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение

от 1 до 5 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Удаляли соли цезия путем фильтрации и упаривали фильтрат досуха с получением неочищенного продукта, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Способ D2 Вытеснение посредством S_NAr

- 5 Замещенные арилгалогениды, амин (1 экв), триэтиламин (1,1 экв) и MeCN (5 мл/ммоль) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 60 °C в течение от 1 до 5 дней. Реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта, который можно было очистить или непосредственно использовать на следующей стадии.

Способ E Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ

- 10 Вос-защищенный амин, дихлорметан (4 мл/ммоль) и ТФУ (23 экв.) объединяли и перемешивали в течение 1 дня. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

Способ F Условия реакции сочетания в присутствии CuI

- 15 Бензамид, арилгалогенид (1,05 экв.), йодид меди (I) (0,10 экв.), карбонат калия (1,5-2,5 экв.) и DMEDA (1,2-диметилэтилендиамин) (0,20 экв.) в толуоле (2 мл/ммоль) дегазировали, герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение от 20 до 114 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении.

Способ G Условия в присутствии *t*-BuBrettPhos (2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-изопропил-1,1'-бифенил)

- 20 Бензамид, арилгалогенид (1,05 экв.) *трет*-BuBrettPhos-Pd-G3 (0,10 экв.) и K_3PO_4 (1,4-2,4 экв.) помещали в пробирку с плунжером (stem block tube). Добавляли толуол (3 мл/ммоль) и дегазировали реакцию. Реакционную смесь нагревали при 110 °C в течение от 18 до 114 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь фильтровали через
25 целит и концентрировали при пониженном давлении.

Способ H Реакция сочетания в присутствии TCFH

TCFH (1,20 экв.) добавляли к кислоте (1,0 экв.), амину (1,30 экв.) и 1-метилимидазолу (2,5-3,5 экв.) в MeCN (3 мл/ммоль) при комнатной температуре при перемешивании в течение 16 часов.

- 30 **Способ I** Условия Бухвальда в присутствии три-*трет*-бутилфосфина

- Арилбромид, амин (2 экв.), $Pd(PtBu_3)_2$ (0,2 экв.) и CS_2CO_3 (3 экв.) суспендировали в диоксане (3 мл/ммоль) и продували смесь с помощью N_2 в течение 10 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит, промывая ДХМ, и
35 концентрировали фильтрат досуха.

Способ J Условия Бухвальда в присутствии $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$

Арилбромид, амин (1 экв.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,1 экв.), *rac*-BINAP ((2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)) (0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (4 экв.) суспендировали в ДМФА (3 мл/ммоль) и продували смесь с помощью N_2 в течение 10 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит, промывая MeOH, и концентрировали фильтрат досуха.

Способ K Условия Бухвальда в присутствии RuPhos Pd G2

Арилбромид, амин (2 экв.), RuPhos Pd G2 (0,1 экв.) и Cs_2CO_3 (3 экв.) суспендировали в tBuOH (20 мл/ммоль) и продували смесь с помощью N_2 в течение 10 минут. Пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит, промывая MeOH, и концентрировали фильтрат досуха.

Способ L Вос-защита

Ариламин (1 экв), ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 М) объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ M Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K_2CO_3 (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs_2CO_3 (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N_2 в течение 10 минут. Затем добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до

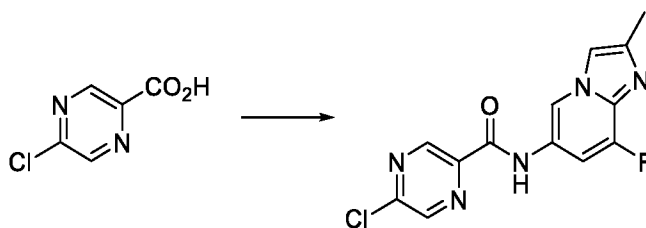
100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии

5 формальдегида

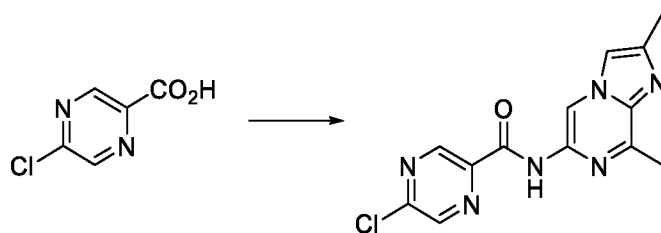
Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество
10 очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 1: 5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



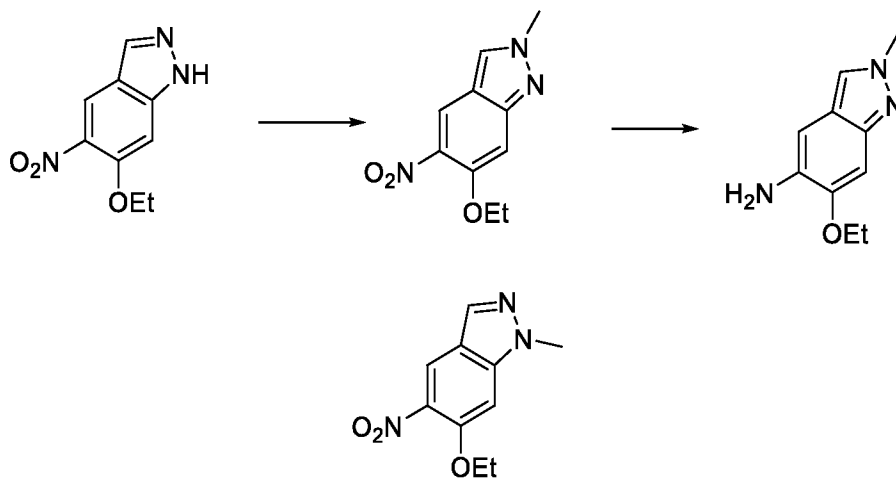
5-Хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (960 мг, 6,05 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (1000 мг, 6,05 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (2038 мг, 7,25 ммоль), 1-метилимидазол (1,49 мл, 18,16 ммоль) и ацетонитрил (25 мл) объединяли и перемешивали при комнатной
20 температуре в течение 18 часов. Добавляли воду (50 мл) и фильтровали реакционную смесь, после чего твердое вещество высушивали в вакууме с получением 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде. МС (ES+) 306 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,37 (1H, s), 9,26 (1H, d, J=1,4 Гц), 9,08 (1H, d, J=1,8 Гц), 8,60 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,46
25 (1H, d, J=2,8 Гц), 6,87 (1H, dd, J=1,8, 10,8 Гц), 2,49 (3H, s).

Промежуточное соединение 2: 5-Хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5-Хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (1466 мг, 9,25 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-амин (1500 мг, 9,25 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (3114 мг, 11,10 ммоль), 1-метилимидазол (2,20 мл, 27,74 ммоль) и ацетонитрил (25 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (50 мл) и оставляли перемешиваться в течение 16 часов, после чего реакционную смесь фильтровали и высушивали твердое вещество в вакууме с получением 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде. МС (ES⁺) 302 (M+H), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 9,82 (s, 1H), 9,25 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,52 (s, 3H).

Промежуточное соединение 3: 6-этоксиг-2-метил-2H-индазол-5-амин

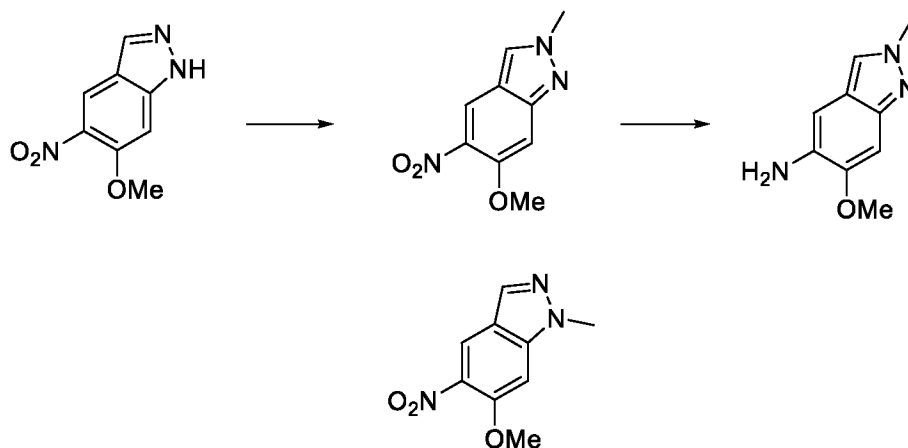


6-Этоксиг-5-нитро-1H-индазол (3,12 г, 15,07 ммоль), ДМФА (30 мл), карбонат калия (2,29 г, 16,58 ммоль) и MeI (1,03 мл, 16,58 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3×), солевым раствором (1×), упаривали досуха на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии, при этом меньший из двух основных пиков представлял собой 6-этоксиг-2-метил-5-нитро-2H-индазол, который применяли непосредственно на следующей стадии.

6-Этоксиг-2-метил-5-нитро-2H-индазол (117 мг, 0,53 ммоль), EtOAc (15 мл) и метанол (15 мл) объединяли и прокачивали через реактор H-cube с картриджем,

содержащим 10% Pd/C, со скоростью потока 1 мл в минуту, 40 °С, давлением 40 бар. После выпаривания реакционной смеси досуха получали 6-этоксид-2-метил-2H-индазол-5-амин, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

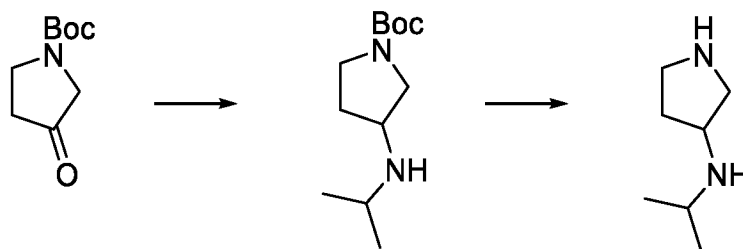
5 **Промежуточное соединение 4: 6-Метоксид-2-метил-2H-индазол-5-амин**



6-Метоксид-5-нитро-1H-индазол (1 г, 5,18 ммоль), карбонат калия (0,79 г, 5,7 ммоль), ДМФА (10 мл) и MeI (0,35 мл, 5,7 ммоль) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота и перемешивали в течение 3 дней. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (×3), соевым раствором (×1), упаривали досуха на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением двух региоизомерных продуктов. Меньший региоизомер соответствовал 6-метоксид-2-метил-5-нитро-2H-индазолу. MS (ES+) 208 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

15 6-Метоксид-2-метил-5-нитро-2H-индазол (224 мг, 1,08 ммоль), EtOAc (15 мл) и MeOH (15 мл) объединяли и затем прокачивали со скоростью 1 мл в минуту через реактор H-cube с картрижем, содержащим 10% Pd/C, при давлении водорода 50 бар и 40 °С. Реакционную смесь упаривали досуха с получением 6-метоксид-2-метил-2H-индазол-5-амин, который применяли в следующей реакции в неочищенном виде. MS (ES+) 178 (M+H).

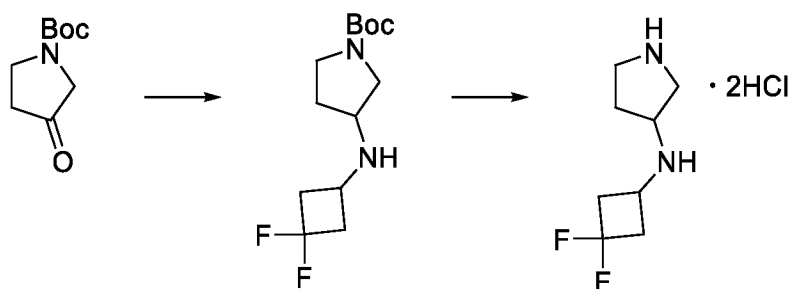
Промежуточное соединение 5: N-изопропилпирролидин-3-амин · 2HCl



трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1,31 г, 7,07 ммоль), изопропиламин (0,67 мл, 7,78 ммоль), дихлорметан (10 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (3,15 г, 14,85 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали дихлорметаном, высушивали (MgSO_4) и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-3-(изопропиламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

трет-Бутил-3-(изопропиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,53 г, 6,7 ммоль), MeOH (5 мл) и 4N HCl в диоксане (20 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакцию смесь упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Промежуточное соединение 6: *N*-(3,3-дифторциклобутил)пирролидин-3-амин $\cdot 2\text{HCl}$

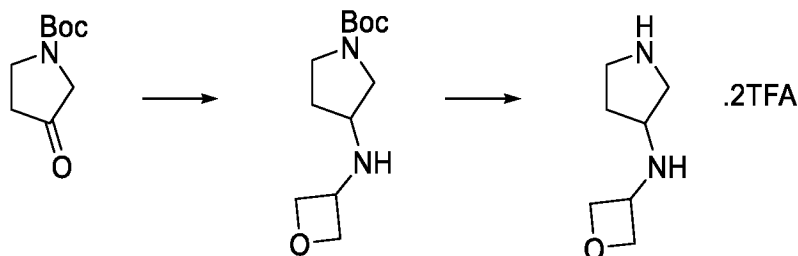


трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1310 мг, 7,07 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (80 мл) и добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-амин (1120 мг, 7,78 ммоль, 1,10 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (4650 мг, 21,9 ммоль, 3,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaHCO_3 (водный раствор) и трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические вещества высушивали (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-((3,3-дифторциклобутил)амино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

Неочищенный *трет*-бутил-*трет*-бутил-3-((3,3-дифторциклобутил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (1910 мг, 6,92 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли 4 M HCl в диоксане (20 мл) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли

в вакууме с получением неочищенного *указанного в заголовке соединения*, которое применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 7: *N*-(оксетан-3-ил)пирролидин-3-амин·2ТФУ

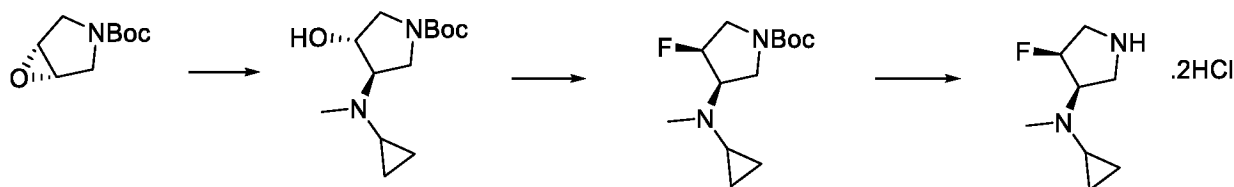


5 *трет*-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1310 мг, 7,70 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли оксетан-3-амин (568 мг, 7,78 ммоль, 1,10 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (3140 мг, 14,84 ммоль, 2,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaHCO₃ (водный раствор) и трижды промывали ДХМ. Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

15 Неочищенный *трет*-бутил-3-(оксетан-3-иламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,69 г, 7 ммоль, 1 экв.) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли ТФУ (4 мл) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *указанного в заголовке соединения*, которое применяли без дополнительной очистки.

20

Промежуточное соединение 8: (3*R**,4*S**)-*N*-циклопропил-4-фтор-*N*-метилпирролидин-3-амин·2HCl



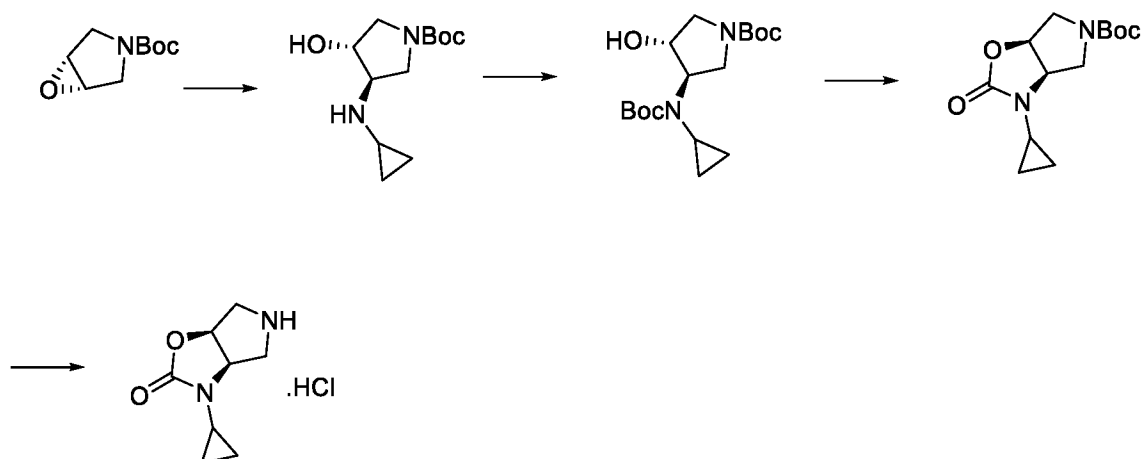
25 *трет*-Бутил-(1*R**,5*S**)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (896 мг, 4,69 ммоль), *N*-метилциклопропанамин (1 г, 14,08 ммоль) и воду (1 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 50 °С в течение 2 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали дихлорметаном (2×), высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха с

получением *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-(циклопропил(метил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Объединяли *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-(циклопропил(метил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,78 ммоль) и дихлорметан (10 мл). При комнатной температуре добавляли по каплям Deохо-Fluor® (деоксо-фтор) 50% в ТГФ (0,32 мл, 0,86 ммоль) и перемешивали реакцию в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления насыщенного гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (×2). Высушивали органическую фазу (MgSO₄) и удаляли растворитель в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*R**,4*S**)-3-(циклопропил(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

трет-Бутил-(3*R**,4*S**)-3-(циклопропил(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат, MeOH (3 мл) и 4*N* HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в виде масла коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Промежуточное соединение 9: гидрохлорид (3*aR**,6*aS**)-3-циклопропилгексагидро-2*H*-пирроло[3,4-*d*]оксазол-2-она



В реакционную пробирку добавляли *трет*-бутил-(1*R**,5*S**)-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1,25 г, 6,75 ммоль), циклопропиламин (8,0 мл, 95,84 ммоль) и воду (12 мл). Реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали до 50 °С в течение 48 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и гасили путем добавления насыщенного гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (×2) и высушивали органическую фазу (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-(циклопропиламино)-4-

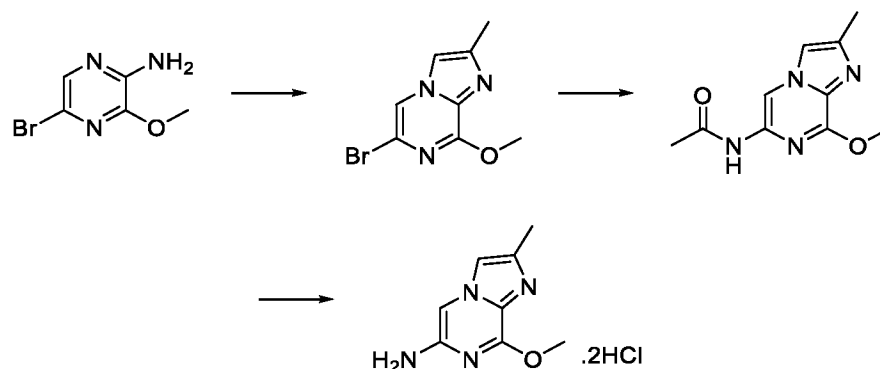
гидроксипирролидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Полученное на предыдущей стадии неочищенное вещество *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-(циклопропиламино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат растворяли в ДХМ (40 мл) и добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,62 г, 7,43 ммоль), после чего добавляли триэтиламин (2 мл, 14,35 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Неочищенный *трет*-бутил-(3*R**,4*R**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (342 мг, 1,00 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). При комнатной температуре добавляли по каплям Деохо-Fluor® (деоксо-фтор) 50% в ТГФ (487 мг, 1,10 ммоль) и перемешивали реакцию в течение ночи. Реакцию гасили путем добавления насыщенного гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью ДХМ (×2). Высушивали органическую фазу (MgSO₄) и удаляли растворитель в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*aR**,6*aS**)-3-циклопропил-2-оксогексагидро-5*H*-пирроло[3,4-*d*]оксазол-5-карбоксилата. Полученное вещество применяли без дополнительной очистки.

Неочищенный *трет*-бутил-(3*aR**,6*aS**)-3-циклопропил-2-оксогексагидро-5*H*-пирроло[3,4-*d*]оксазол-5-карбоксилат (239 мг, 0,69 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и по каплям добавляли 4*N* HCl в диоксане (3 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и удаляли растворитель в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения*. Полученное вещество применяли в следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 10: 8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-амин·2HCl

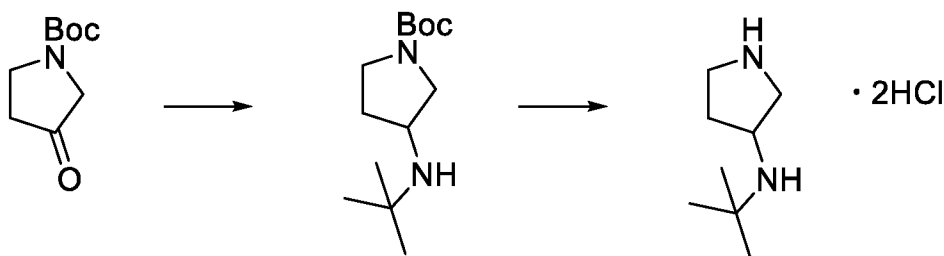


1-Бром-2,2-диметоксипропан (4,2 мл, 31,0 ммоль) добавляли к 2-амино-5-бром-3-метоксипирозину (3,96 г, 19,4 ммоль) и *n*-толуолсульфонату пиридиния (0,51 г, 1,94 ммоль) в изопропанол (60 мл). Реакционную смесь нагревали при 65 °С в течение 66 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли и высушивали фазу ДХМ (фазовый сепаратор). Растворители удаляли при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование от 0 до 100% этилацетата в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (d, J=1,6 Гц, 1H), 6,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). ЖХ-МС (ES+) 244 (M+H)⁺, время удерживания 3,07 мин (аналитический метод AcHSSC18).

6-Бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин (1 г, 4,13 ммоль), ацетамид (240 мг, 4,13 ммоль), CuI (79 мг, 0,413 ммоль), K₂CO₃ (1,71 г, 12,39 ммоль), *N,N'*-диметилендиамин (73 мг, 0,826 ммоль) и толуол (11 мл) помещали в герметично закрытую пробирку, дегазировали путем барботирования азотом в течение 5 минут, затем нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 42 часов. После охлаждения до комнатной температуры анализ методом ЖХ-МС показал частичное превращение. Реакционную смесь упаривали досуха на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии путем элюирования смесью 1-9% MeOH в EtOAc с получением *N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)ацетамида. МС (ES+) 221 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 10,20 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

HCl (4 М в диоксане, 4,3 мл, 17,25 ммоль) добавляли к *N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)ацетамиду (380 мг, 1,73 ммоль) в метаноле (11 мл) при комнатной температуре при перемешивании. Через 18 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

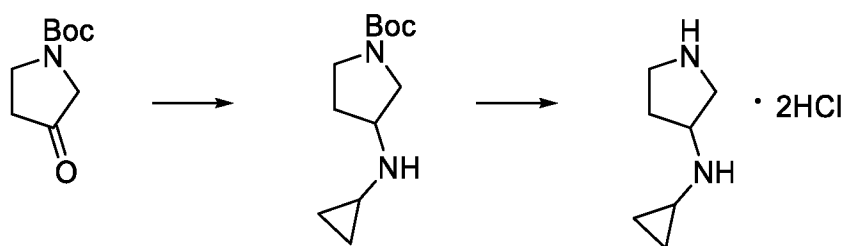
Промежуточное соединение 11: *N*-(*трет*-бутил)пирролидин-3-амин·2HCl



трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1000 мг, 5,40 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли *трет*-бутиламин (0,62 мл, 5,94 ммоль, 1,10 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (2400 мг, 11,34 ммоль, 2,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaHCO₃ (водный раствор) и трижды промывали ДХМ. Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-(*трет*-бутиламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

Неочищенный *трет*-бутил-3-(*трет*-бутиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1310 мг, 5,41 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (13,5 мл, 54,05 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *N*-(*трет*-бутил)пирролидин-3-амин·2HCl, который применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 12: *N*-циклопропилпирролидин-3-амин·2HCl

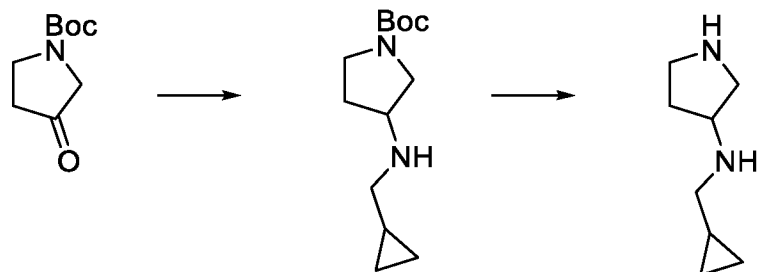


трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1000 мг, 5,40 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли циклопропиламин (0,41 мл, 5,94 ммоль, 1,10 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (2400 г, 11,34 ммоль, 2,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaHCO₃ (водный раствор) и трижды промывали ДХМ. Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

Неочищенный *трет*-бутил-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1220 мг, 5,39 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (13,5 мл, 53,91 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением

неочищенного *N*-циклопропилпирролидин-3-амин $\cdot 2\text{HCl}$, который применяли без дополнительной очистки.

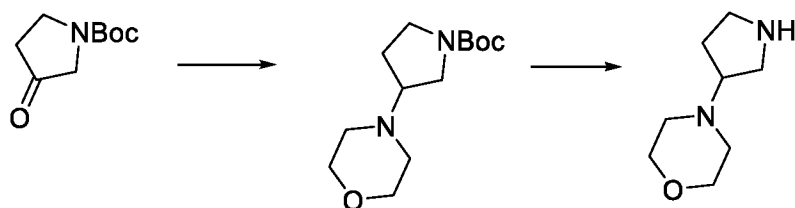
Промежуточное соединение 13: *N*-(циклопропилметил)пирролидин-3-амин



трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1000 мг, 5,40 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл) и добавляли циклопропанметиламин (0,42 мл, 5,94 ммоль, 1,10 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (2400 мг, 11,34 ммоль, 2,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли NaHCO_3 (водный раствор) и трижды экстрагировали с помощью ДХМ. Объединенные органические вещества промывали насыщенным солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-((циклопропилметил)амино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

15 Неочищенный *трет*-бутил-3-((циклопропилметил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (1340 мг, 5,58 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4 М HCl в диоксане (13,9 мл, 55,75 ммоль, 10 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Растворитель удаляли в вакууме и загружали остаток в MeOH в 10 г картридж SCX (картридж с сильным катионным обменом) (предварительно кондиционированный с помощью MeOH) при элюировании с применением MeOH (2 объема колонки), а затем 2,3 М NH_3/MeOH (3 объема колонки). Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением неочищенного *N*-(циклопропилметил)пирролидин-3-амин, который применяли без дополнительной очистки.

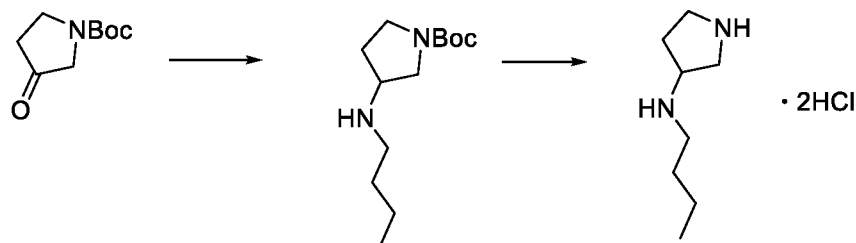
Промежуточное соединение 14: 4-(пирролидин-3-ил)морфолин



трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1 г, 5,4 ммоль) и морфолин (0,52 мл, 5,94 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли при комнатной температуре триацетоксиборгидрид натрия (2,4 г, 11,34 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором, разделяя образовавшиеся фазы с помощью фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-морфолинопирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-3-морфолинопирролидин-1-карбоксилат (1,38 г, 5,40 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (13,5 мл, 53,99 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 18 часов и удаляли растворитель в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с применением 10 г картриджа SCX (предварительно кондиционированного посредством MeOH) при элюировании с помощью MeOH (2 объема колонки), затем 2,3 М NH₃/MeOH (3 объема колонки). Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением неочищенного 4-(пирролидин-3-ил)морфолина, который применяли без дополнительной очистки.

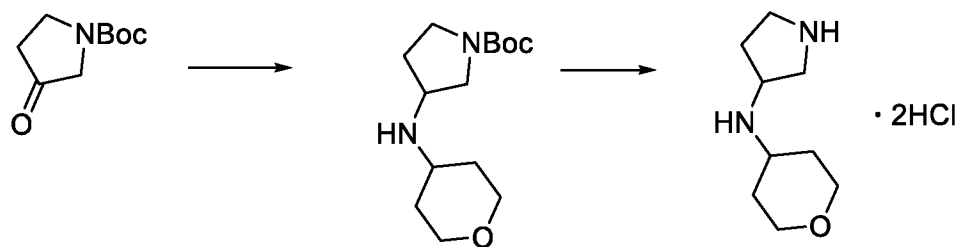
Промежуточное соединение 15: *N*-бутилпирролидин-3-амин·2HCl



трет-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1 г, 5,4 ммоль) и бутиламин (0,59 мл, 5,94 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Добавляли при комнатной температуре триацетоксиборгидрид натрия (2,4 г, 11,34 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором, разделяя образовавшиеся фазы с помощью фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *трет*-бутил-3-(бутиламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-3-(бутиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,31 г, 5,41 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (13,5 мл, 13,5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 18 часов и удаляли растворитель в вакууме с получением неочищенного *N*-бутилпирролидин-3-амина, который применяли без дополнительной очистки.

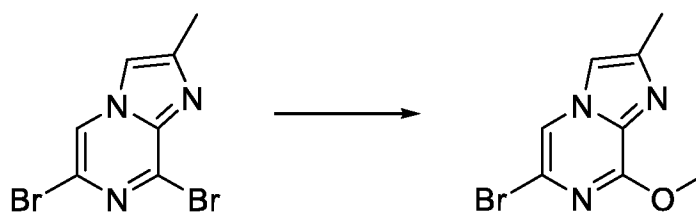
Промежуточное соединение 16: *N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин·2HCl



5 *tert*-Бутил-3-оксопирролидин-1-карбоксилат (1,31 г, 7,07 ммоль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин (787 мг, 7,78 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли при комнатной температуре триацетоксиборгидрид натрия (3,14 г, 14,84 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 18 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором, разделяя образовавшиеся фазы с помощью
10 фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного *tert*-бутил-3-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

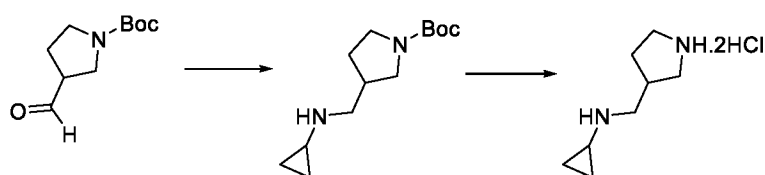
tert-Бутил-3-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (1,82 г, 4,74 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (20,0 мл, 80 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 18 часов и удаляли растворитель в вакууме с получением неочищенного *N*-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пирролидин-3-амин·2HCl, который применяли без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 17: 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин



20 Гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 256 мг, 6,4 ммоль) добавляли порциями к смеси 6,8-дибром-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазина (1,69 г, 5,8 ммоль) в метаноле (30 мл) и перемешивали реакцию в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в EtOAc и промывали
25 водой и соевым раствором. Органические вещества концентрировали в вакууме с получением 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазина, который применяли без дополнительной очистки.

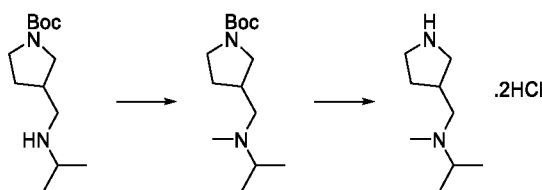
Промежуточное соединение 18: *N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин·2HCl



5 *трет*-Бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (2 г, 10 ммоль), циклопропиламин (630 мг, 11 ммоль), дихлорметан (60 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (4,45 г, 21 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали дихлорметаном, высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (2,29 г) в виде прозрачного масла, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

10 *трет*-Бутил-3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (2,29 г, 9,54 ммоль), MeOH (20 мл) и 4N HCl в диоксане (10 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением *указанного в заголовке соединения* в виде прозрачного масла, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Промежуточное соединение 19: *N*-метил-*N*-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl

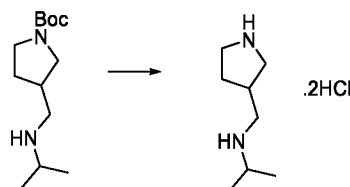


20 *трет*-Бутил-3-((изопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (200 мг, 0,83 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), затем при комнатной температуре добавляли гидрид натрия (60%, 50 мг, 1,24 ммоль) и йодметан (51 мкл, 0,83 ммоль) и перемешивали в течение 65 часов. После этого реакционную смесь гасили водным раствором LiCl (4%), экстрагировали этилацетатом (×2), высушивали над бумагой для фазового сепаратора и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-3-((изопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (190 мг) в виде прозрачного масла, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

30 *трет*-Бутил-3-((изопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (190 мг, 0,74 ммоль), MeOH (3 мл) и 4N HCl в диоксане (1,9 мл) объединяли и перемешивали при

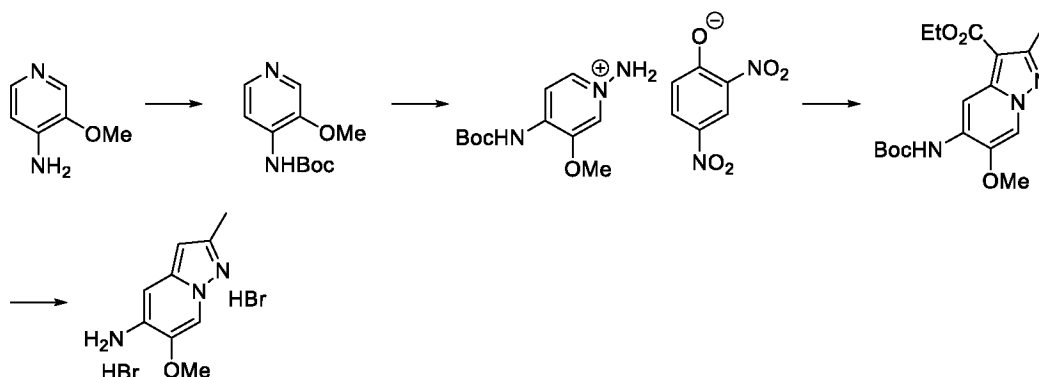
комнатной температуре в течение 19 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением *указанного в заголовке соединения* в виде масла, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

5 **Промежуточное соединение 20:** *N*-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl



10 *трет*-Бутил-3-((изопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,24 ммоль), MeOH (5 мл) и 4N HCl в диоксане (4 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением *указанного в заголовке соединения* в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Промежуточное соединение 21: 6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин·2HBr



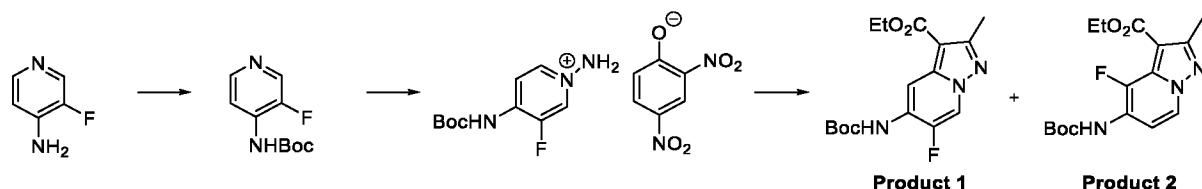
15 Согласно **Способ L** **Вос-защита** при применении 3-метоксипиридин-4-амин (370 мг, 2,98 ммоль, 1 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением *трет*-бутил-(3-метоксипиридин-4-ил)карбамата (590 мг, 88%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС (ES⁺) 225 (M+H)⁺

20 Согласно **Способ M** **Образование соли аминопиридиния** при применении *трет*-бутил-(3-метоксипиридин-4-ил)карбамата (590 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.). Анализ методом ЖХ-МС показал потребление исходного вещества и новый пик, соответствующий иону с корректной целевой массой (240). Далее реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки (предполагаемый выход 100%).

Согласно **Способ N** **1,3-Диполярное присоединение** при применении 2,4-динитрофенолята 1-амино-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипиридин-1-ия (1114 мг, 2,63 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали неочищенное вещество с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 75% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (169 мг, 18%) в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком. ЖХ-МС (ES⁺) 350 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,1 Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,44 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Согласно **Способ O** **Декарбоксилирование в присутствии HBr** в присутствии HBr при применении этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (169 мг, 0,484 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин: 2HBr в виде масла коричневого цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 22: этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат и **промежуточное соединение 23:** этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат



Согласно **Способ L** **Вос-защита** при применении 3-фторпиридин-4-амин (925 мг, 8,25 ммоль, 1 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением *трет*-бутил-(3-фторпиридин-4-ил)карbamата (1453 мг, 83%) в виде твердого вещества белого цвета ЖХ-МС (ES⁺) 213 (M+H)⁺

Согласно **Способ M** **Образование соли аминопиридиния** при применении *трет*-бутил-(3-фторпиридин-4-ил)карbamата (503 мг, 2,37 ммоль, 1 экв.). Анализ методом ЖХ-МС показал потребление исходного вещества и новый пик, соответствующий иону с

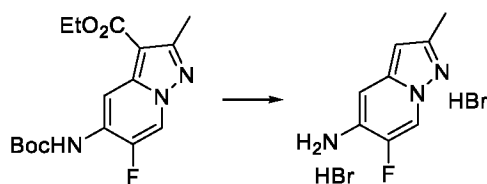
корректной целевой массой (228). Далее реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки (предполагаемый выход 100%).

Согласно **Способ N** **1,3-Диполярное присоединение** при применении 2,4-динитрофенолята 1-амино-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-фторпиридин-1-ия (1278 мг, 3,11 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали неочищенный продукт с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 20% EtOAc в циклогексане. Объединяли фракции, содержащие целевую массу, и удаляли растворитель в вакууме с получением смеси этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата и этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата. Неочищенный продукт повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 18% EtOAc в циклогексане, с получением указанных в заголовке соединений

этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (продукт 1) в виде твердого вещества желтого цвета (127 мг, 12%) ЖХ-МС (ES+) 338 (M+H)+

этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (продукт 2) в виде твердого вещества желтого цвета (265 мг, 25%) ЖХ/МС (ES+) 338 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 - 8,18 (m, 1H), 7,90 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J=1,9 Гц, 1H), 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,55 (s, 9H), 1,40 (t, J=7,3 Гц, 3H).

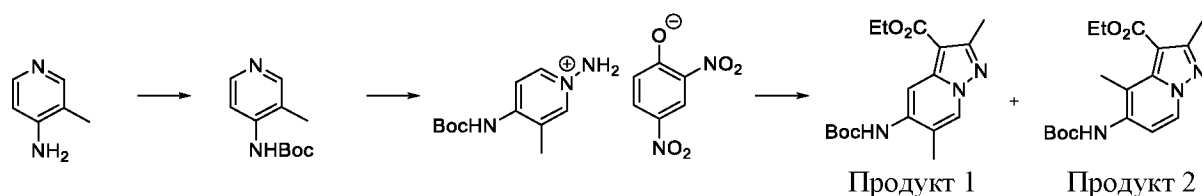
Промежуточное соединение 24: 6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин·2HBr



Согласно **Способ О** **Декарбоксилирование в присутствии HBr** при применении этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (127 мг, 0,376 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин·2HBr в виде твердого вещества коричневого цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 25: этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат и

5 **Промежуточное соединение 26:** этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,4-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат



Согласно **Способ L**

Вос-защита при применении 3-метилпиридин-4-амина

10 (600 мг, 5,55 ммоль, 1 экв.). Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением *трет*-бутил-(3-метилпиридин-4-ил)карбамата (939 мг, 81%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС (ES+) 209 (M+H)+

15 Согласно **Способ M**

Образование соли аминопиридиния при применении

трет-бутил-(3-фторпиридин-4-ил)карбамата (939 мг, 4,51 ммоль, 1 экв.). Анализ методом ЖХ-МС показал потребление исходного вещества и новый пик, соответствующий иону с корректной целевой массой (224). Далее реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки (предполагаемый выход 100%).

20 Согласно **Способ N**

1,3-Диполярное присоединение при применении 2,4-

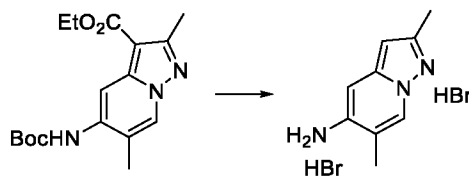
динитрофенолята 1-амино-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-метилпиридин-1-ия (1835 мг, 4,51 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали неочищенный продукт с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением *указанных в заголовке соединений*

этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (продукт 1) в виде масла желтого цвета (516 мг, 34%) ЖХ/МС (ES+) 334 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,37 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,56 (s, 9H), 1,44 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 3H).

30 этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,4-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (продукт 2) в виде твердого вещества желтого цвета (253 мг, 18%) ЖХ/МС

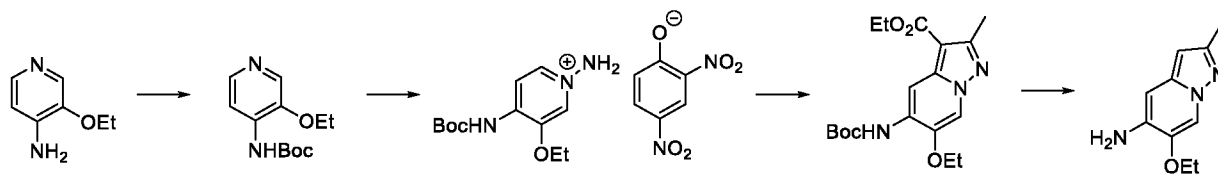
(ES⁺) 334 (M+H)⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (d, J=7,3 Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,35 (q, J=7,2 Гц, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,54 (s, 9H), 1,40 (t, J=7,1 Гц, 3H).

5 **Промежуточное соединение 27:** 2,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин · 2HBr



Согласно Способ О **Декарбоксилирование в присутствии HBr** при применении этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (250 мг, 0,750 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 2,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин · 2HBr в виде масла коричневого цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 28: 6-этокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин



Согласно Способ L **Вос-защита** при применении 3-этоксипиридин-4-амин (2200 мг, 15,9 ммоль, 1 экв.). *трет*-Бутил-(3-этоксипиридин-4-ил)карбамат в виде твердого вещества желтого цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Согласно Способ М **Образование соли аминопиридиния** при применении *трет*-бутил-(3-этоксипиридин-4-ил)карбамата (4200 мг, 17,6 ммоль, 1 экв.). Анализ методом ЖХ-МС показал потребление исходного вещества и новый пик, соответствующий иону с корректной целевой массой (254). Далее реакционную смесь использовали на следующей стадии без обработки (предполагаемый выход 100%).

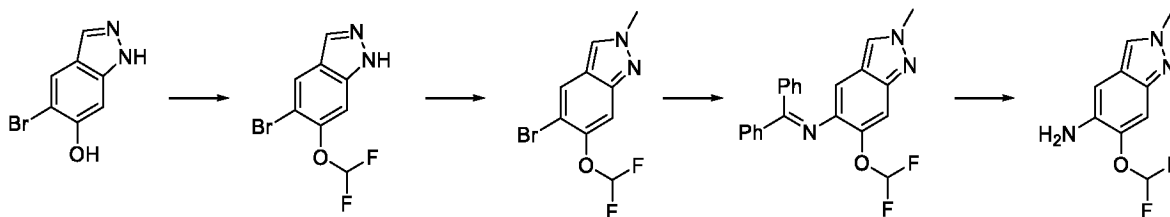
Согласно Способ N **1,3-Диполярное присоединение** при применении 2,4-динитрофенолята 1-амино-4-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-этоксипиридин-1-ия (7702 мг, 17,626 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали неочищенный продукт с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 60% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением этил-5-((*трет*-

бутоксикарбонил)амино)-6-этокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (380 мг, 5%) в виде твердого вещества желтого цвета ЖХ-МС (ES+) 364 (M+H)+ ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 4,27 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (dt, J=7,5, 14,6 Гц, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,37 - 1,33 (m, 3H).

- 5 Согласно **Способ О** **Декарбоксилирование в присутствии HBr в присутствии HBr** при применении этил-5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-6-этокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (380 мг, 0,941 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного 6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин·2HBr в виде масла коричневого цвета.
- 10 Неочищенное вещество загружали в 5 г картридж SCX (предварительно кондиционированный с помощью MeOH). Остаток элюировали посредством MeOH, а затем с применением 7М NH₃ в MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме, с получением 6-этокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин в виде масла желтовато-коричневого цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

15

Промежуточное соединение 29: 6-(дифторметокси)-2-метил-2H-индазол-5-амин



- 5-Бром-1H-индазол-6-ол (900 мг, 4,22 ммоль, 1 экв.), хлордифторацетат натрия (1288 мг, 8,45 ммоль, 2 экв.), Cs₂CO₃ (2065 мг, 6,34 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в ДМФА
- 20 (10 мл) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в герметично закрытой пробирке в течение 18 часов. Добавляли EtOAc и H₂O и разделяли фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии
- 25 на силикагеле, градиент элюирования от 5 до 100% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемое вещество, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением 5-бром-6-(дифторметокси)-1H-индазола (490 мг, 44%) в виде твердого вещества желтого цвета в ЖХ-МС (ES+) 253, 265 (M+H)+ (Br)

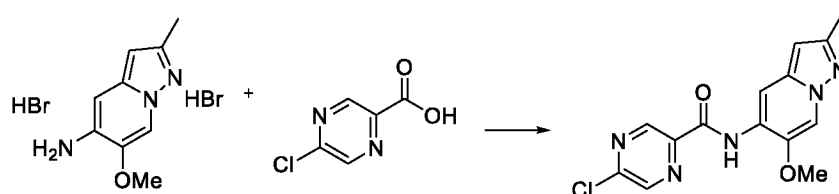
- 5-Бром-6-(дифторметокси)-1H-индазол (490 г, 1,86 ммоль, 1 экв.) растворяли в
- 30 EtOAc (50 мл) и добавляли тетрафторборат триметилоксония (413 г, 2,79 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли EtOAc и H₂O и разделяли фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc

(×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-6-(дифторметокси)-2-метил-2*H*-индазола (400 мг, 77%) ЖХ-МС (ES+) 277, 279 (M+H)⁺ (Br) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,40 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,34 (t, J=74,6 Гц, 1H), 4,18 (s, 3H).

5-Бром-6-(дифторметокси)-2-метил-2*H*-индазол (400 мг, 1,44 ммоль, 1 экв.), дифенилметанимин (0,24 мл, 1,44 ммоль, 1 экв.) Cs₂CO₃ (706 мг, 2,16 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (32 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) *rac*-BINAP (90 мг, 0,14 ммоль, 0,1 экв.) объединяли в ТГФ (5 мл) и продували смесь с помощью N₂ в течение 15 минут. Реакционную смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего разбавляли смесь водой и экстрагировали водную фазу с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 75% EtOAc в циклогексане. Фракции, содержащие требуемые вещества, объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением *N*-(6-(дифторметокси)-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимина. Соответственно, все еще присутствующие примеси переходили на следующую стадию без дополнительной очистки.

N-(6-(Дифторметокси)-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимин (220 мг, 0,48 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (10 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (0,48 мл, 1,91 ммоль, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 6-(дифторметокси)-2-метил-2*H*-индазол-5-амин-2HCl в виде твердого вещества красного цвета. Направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

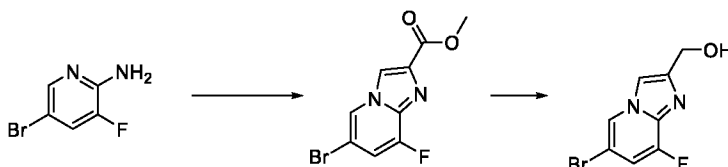
Промежуточное соединение 30: 5-хлор-*N*-(6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



Согласно способу Н Реакция сочетания в присутствии TCFH при применении 5-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (321 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.) и 6-

метокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин·2HBr (858 мг, 2,02 ммоль, 1 экв.).
Реакционную смесь разбавляли H₂O и отфильтровывали твердое вещество. Твердое
вещество промывали смесью MeCN:H₂O (1:2) (×3) с получением 5-хлор-*N*-(6-метокси-2-
метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамида (327 мг 80% чистоты, 40%) в
5 виде твердого вещества желтого цвета ЖХ-МС (ES⁺) 318 (M+H)⁺

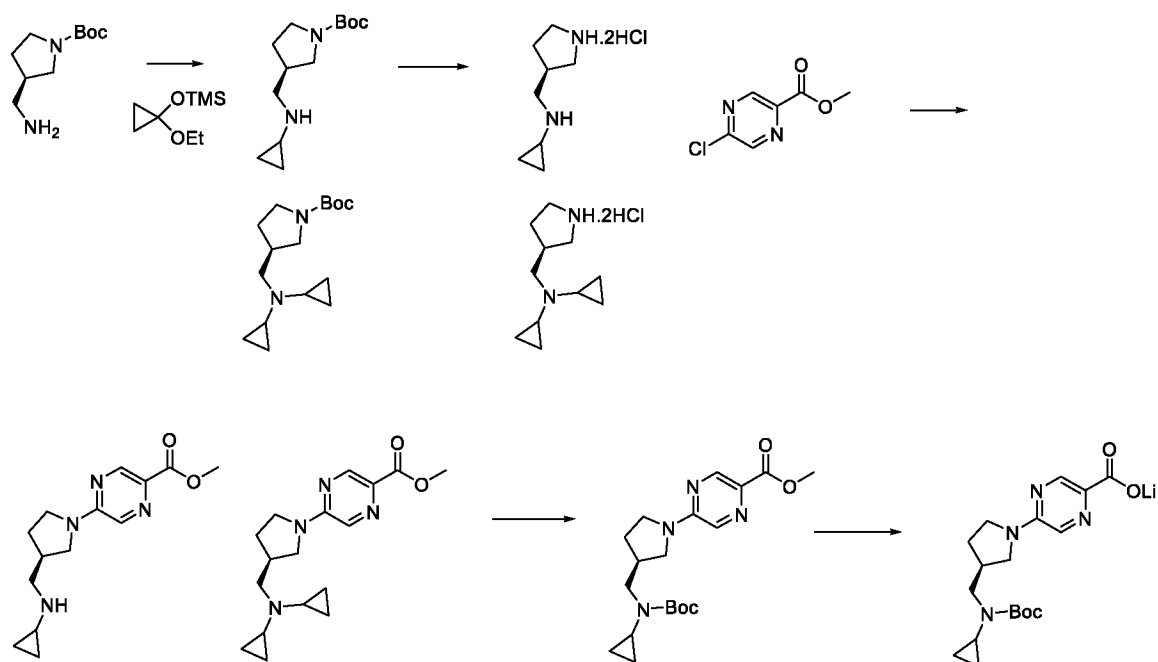
Промежуточное соединение 31: (6-бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метанол



5-Бром-3-фторпиридин-2-амин (2 г, 10,47 ммоль) и этилбромпируват (1,4 мл, 11,52
10 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 18
часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме с
получением остатка. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным
гидрокарбонатом натрия. Фазу EtOAc высушивали (MgSO₄) и удаляли растворитель в
вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на
15 силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc/циклогексан, с получением
указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым
оттенком (1,76 г, 59%).

Метил-6-бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбоксилат (1,76 г, 6,13 ммоль)
растворяли в ТГФ (50 мл) и охлаждали до -78 °С. Добавляли по каплям 1M DIBAL
20 (гидрид диизобутилалюминия) в толуоле (12,88 мл, 12,88 ммоль) и оставляли
реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 18 часов. Реакцию
охлаждали до 0 °С на ледяной бане и гасили путем добавления воды. Водную фазу
экстрагировали с помощью EtOAc ×3 и высушивали органическую фазу (MgSO₄).
Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью
25 хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с
получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (1,1 г, 73%).

Промежуточное соединение 32: (*S*)-5-(3-((трет-
Бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат
30 лития



Объединяли (*R*)-3-(аминометил)-1-Вос-пирролидин (1000 мг, 4,99 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (1,0 мл, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) и метиловый спирт (50,00 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (345 мг, 5,49 ммоль, 1,10 экв.), после чего добавляли уксусную кислоту (0,20 мл). Затем реакционную смесь нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °С в течение 2 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Разбавляли дихлорметаном, промывали 10% раствором NaOH, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением смеси *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-(*R*)-3-((дициклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла (1,29 г), которую применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Смесь *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-(*R*)-3-((дициклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (10 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль, 4,01 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Затем реакционную смесь концентрировали в вакууме и распределяли между дихлорметаном и 15% водным раствором NaOH. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением смеси дигидрохлорида *N*-[[3*S*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамин и дигидрохлорида (*S*)-*N*-циклопропил-*N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин в виде прозрачной смолы (718 мг), которую применяли непосредственно на следующей стадии.

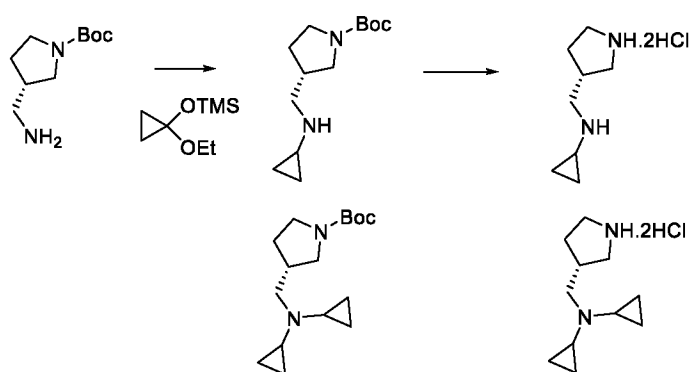
Смесь дигидрохлорида *N*-[[3*S*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамин и (*S*)-*N*-циклопропил-*N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин (700 мг, 4,99 ммоль, 1,00 экв.), метил-5-хлор-2-пиазинкарбоксилат (861 мг, 4,99 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-

диизопропилэтиламин (2,0 мл, 11,5 ммоль, 2,30 экв.) и 1,4-диоксан (100,00 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 16 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и применяли реакционную смесь непосредственно на следующей стадии.

К реакционной смеси, полученной на предыдущей стадии, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,1 мл, 5,00 ммоль, 1,00 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенную реакцию концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением метил-5-[(3*S*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата в виде прозрачной смолы (682 мг). Применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ES⁺) 377 (M+H)⁺

Метил-5-[(3*S*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (682 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.), моногидрат гидроксида лития (76 мг, 1,81 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (30,00 мл) и воду (3,00 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 50 °С в течение 16 часов. Концентрировали в вакууме с получением [5-[(3*S*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбонил]оксилития в виде твердого вещества белого цвета (672 мг). ЖХ-МС (ES⁺) 363 (M+H)⁺ в виде кислоты.

Промежуточное соединение 33: дигидрохлорид *N*-[[3*R*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина



Дигидрохлорид *N*-[[3*R*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина получали с применением тех же химических веществ, что и его энантиомер дигидрохлорид *N*-[[3*S*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина и применяли непосредственно на следующих стадиях.

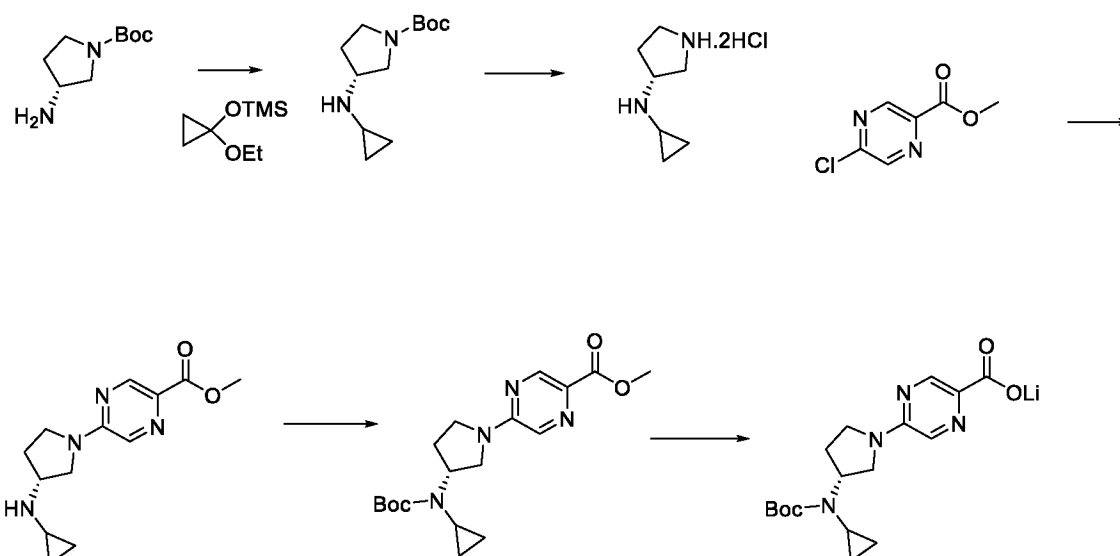
Промежуточное

соединение

34:

(*R*)-5-(3-((*трет*-

бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития



Объединяли (*R*)-(+)-1-Вос-3-аминопирролидин (1000 мг, 5,37 ммоль, 1,00 экв.), (1-
 5 этоксициклопропокси)триметилсилан (1,1 мл, 5,37 ммоль, 1,00 экв.) и метиловый спирт (50,00 мл). Добавляли цианоборгидрид натрия (371 мг, 5,91 ммоль, 1,10 экв.), после чего добавляли уксусную кислоту (0,20 мл). Затем реакционную смесь нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °С в течение 20 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном, промывали 10% раствором NaOH,
 10 высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла (1,11 г), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

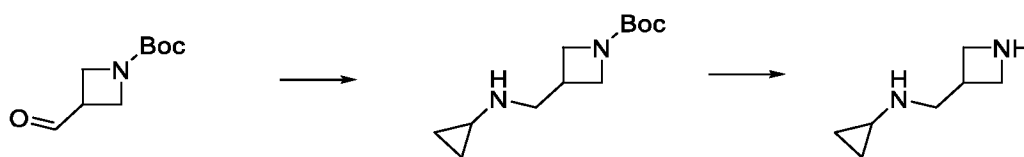
Объединяли *трет*-бутил-(3*R*)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилат (1,11 г, 4,91 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (10,00 мл) и 4 М хлористый водород в
 15 диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль, 4,07 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-*N*-циклопропилпирролидин-3-амин; дигидрохлорида в виде полутвердого вещества белого цвета (985 мг), которое применяли непосредственно на следующей стадии.

(3*R*)-*N*-циклопропилпирролидин-3-амин; дигидрохлорид (985 мг, 4,95 ммоль, 1,00
 20 экв.), метил-5-хлор-2-пиразинкарбоксилат (854 мг, 4,95 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (100,00 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,0 мл, 11,5 ммоль, 2,32 экв.) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 3 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

К реакционной смеси, полученной на предыдущей стадии, добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,1 мл, 5,00 ммоль, 1,01 экв.) и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением метил-5-[(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата в виде смолы бледно-желтого цвета (436 мг), которую применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ES+) 363 (M+H)+

Метил-5-[(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (436 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), моногидрат гидроксида лития (50 мг, 1,20 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (30,00 мл) и воду (3,00 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением [5-[(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбонил]оксилития в виде стекла желтовато-коричневого цвета (349 мг). ЖХ-МС (ES+) 349 (M+H)+ в виде кислоты.

Промежуточное соединение 35: *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамин



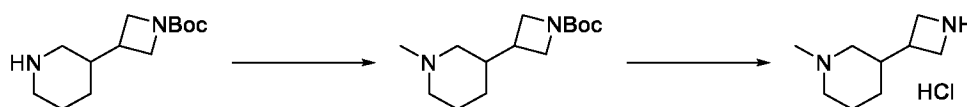
Циклопропиламин (2,1 мл, 29,7 ммоль) *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (5,00 г, 27,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (12,59 г, 59,4 ммоль) объединяли в дихлорметане (50,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *указанного в заголовке соединения* в виде прозрачного масла (5,1 г, 83%), которое направляли непосредственно на следующую стадию.

трет-Бутил-3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-карбоксилат (3,00 г, 13,3 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусную кислоту (5,1 мл, 66,3 ммоль, 5,00 экв.) объединяли в дихлорметане (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали в картридж SCX и промывали смесью ДХМ/MeOH (1:1). Соединение выделяли путем применения смеси ДХМ/MeOH/7М аммиак в MeOH (5:5:1) и концентрировали досуха с получением *N*-

(азетидин-3-илметил)циклопропанамина в виде бесцветного масла (1,19 г, 71%).

Примечание: для выделения продукта из картриджа SCX потребовалось множество циклов элюирования. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ, 3,74 (dd, J=7,8, 7,8 Гц, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 2H), 2,91 - 2,83 (m, 1H), 2,13 - 2,05 (m, 1H), 0,46 - 0,40 (m, 2H), 0,33 - 0,28 (m, 2H).

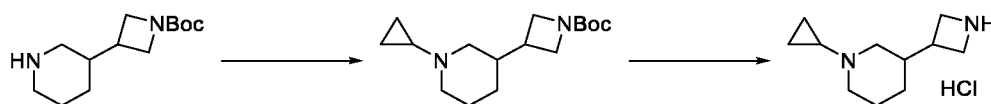
Промежуточное соединение 36: гидрохлорид 3-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидина



Смесь *трет*-бутил-3-(пиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,04 ммоль), формальдегида (37% раствор, 3,9 мл, 52,0 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (441 мг, 2,08 ммоль) в метаноле (1 мл) перемешивали в течение 20 часов. Добавляли воду и экстрагировали органические вещества с помощью ДХМ. Объединенные органические вещества пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде смолы белого цвета с желтоватым оттенком, которую применяли без дополнительной очистки (*трет*-бутил-3-(1-метилпиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат; 330 мг).

Раствор *трет*-бутил-3-(1-метилпиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (265 мг, 1,04 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (8,7 мл, 34,7 ммоль) и метаноле (8,7 мл) перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки (гидрохлорид 3-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидина; 310 мг). MS (ES⁺) 155,1 [M-HCl+H]⁺.

Промежуточное соединение 37: гидрохлорид 3-(азетидин-3-ил)-1-циклопропилпиперидина

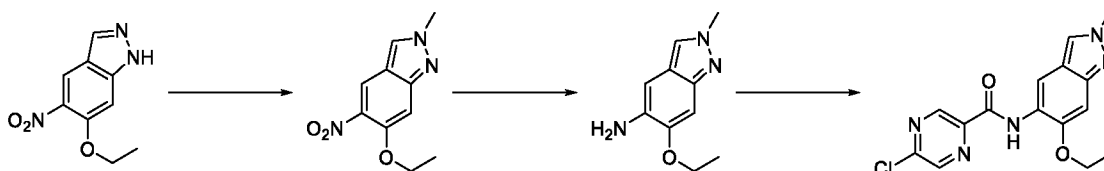


Смесь *трет*-бутил-3-(пиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,04 ммоль), 1-(этоксциклопрокси)триметилсилана (0,23 мл, 1,14 ммоль) и цианоборгидрида натрия в метаноле (10 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) нагревали до 50 °С в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Органические вещества отделяли и промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде

смолы оранжевого цвета, которую далее использовали без дополнительной очистки (*трет*-бутил-3-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилат; 224 мг). МС (ES+) 281,2 [M+H]⁺.

Раствор *трет*-бутил-3-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (224 мг, 0,799 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (6,7 мл, 26,6 ммоль) и метаноле (6,7 мл) перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки (гидрохлорид 3-(азетидин-3-ил)-1-циклопропилпиперидина; 144 мг). МС (ES+) 181,1 [M-HCl+H]⁺.

Промежуточное соединение 38: 5-хлор-*N*-(6-этокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



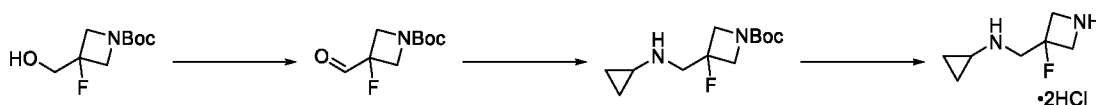
К суспензии 6-этокси-5-нитро-1 *H*-индазола (2,30 г, 11,1 ммоль) и карбоната калия (1,69 г, 12,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли йодметан (0,76 мл, 12,2 ммоль) в виде капель и перемешивали реакцию в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и органические вещества отделяли и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, декантировали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (от 0 до 100% EtOAc в циклогексане; колонка 80 г). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в *заголовке соединения* в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета (586 мг; выход 23%). МС (ES+) 222,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,21 - 4,15 (m, 5H), 1,49 (t, J=7,0 Гц, 3H).

К тщательно дегазированной суспензии 6-этокси-2-метил-5-нитроиндазола (580 мг, 2,62 ммоль) и 1-метил-1,4-циклогексадиена (2,9 мл, 26,2 ммоль) в этаноле (25 мл) добавляли 10% палладий на углероде (279 мг, 2,62 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 70 °С в течение ночи. Через 24 часа реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали через прокладку целита и промывали с применением MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смолы коричневого цвета и применяли неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (460 мг; выход 92%). МС (ES+) 192,2

[M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,72 (q, J=7,0 Гц, 2H), 1,49 (t, J=7,0 Гц, 3H).

Суспензию 6-этокси-2-метил-индазол-5-амин (460 мг, 2,41 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновой кислоты (381 мг, 2,41 ммоль), гексафторфосфата хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (810 мг, 2,89 ммоль) и 1-метилимидазола (0,58 мл, 7,22 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение выходных. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 15 минут. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и высушивали при пониженном давлении с получением 5-хлор-*N*-(6-этокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксиамида в виде порошка желтого цвета (410 мг; 51% выхода). МС (ES⁺) 332,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 9,27 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 4,22 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,16 (s, 3H), 1,57 (t, J=7,0 Гц, 3H).

15 **Промежуточное соединение 39:** дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамина



Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,44 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (1,24 г, 2,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением бесцветного масла, которое применяли без дополнительной очистки (480 мг; выход 97%).

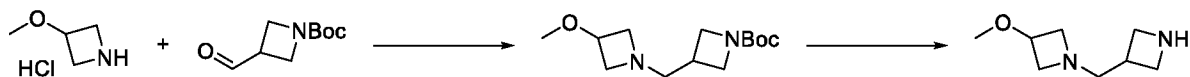
Смесь *трет*-бутил-3-фтор-3-формилазетидин-1-карбоксилата (240 мг, 1,18 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (526 мг, 2,48 ммоль) и циклопропиламина (0,090 мл, 1,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде смолы бледно-желтого цвета (250 мг; выход 87%).

Раствор *трет*-бутил-3-[(циклопропиламино)метил]-3-фторазетидин-1-карбоксилата (250 мг, 1,02 ммоль) в 4 М хлористом водороде в диоксане (5,0 мл, 20,0

ммоль) и метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества в виде твердого вещества желтовато-коричневого цвета, которое применяли без дополнительной очистки (210 мг, выход 95%).

5

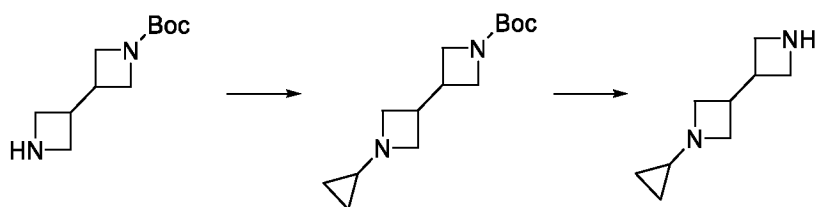
Промежуточное соединение 40: 1-(азетидин-3-илметил)-3-меток시아зетидин



10 *tert*-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,50 г, 2,70 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (1,26 г, 5,94 ммоль) и гидрохлорид 3-меток시아зетидина (334 мг, 2,70 ммоль) объединяли в дихлорметане (50 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (15 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего
15 пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *tert*-бутил-3-[(3-меток시아зетидин-1-ил)метил]азетидин-1-карбоксилата в виде прозрачного масла (700 мг), которое применяли без дополнительной очистки.

tert-Бутил-3-[(3-меток시아зетидин-1-ил)метил]азетидин-1-карбоксилат (700 мг, 2,73 ммоль) и трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13,7 ммоль) объединяли в дихлорметане
20 (30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем растворяли в ДХМ:MeOH (1:1, 20 мл) и пропускали через картридж SCX. Колонку элюировали смесью ДХМ:MeOH (1:1) для удаления ТФУ и выделяли продукт, используя ДХМ:MeOH:7М NH₃ в MeOH (5:5:1). Фракцию, содержащую продукт, концентрировали досуха с получением 1-(азетидин-3-
25 илметил)-3-меток시아зетидина в виде бесцветного масла (400 мг).

Промежуточное соединение 41: 1-циклопропил-3,3'-биазетидин

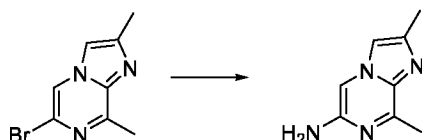


30 *tert*-Бутил[3,3'-биазетидин]-1-карбоксилат (80 мг, 0,38 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,15 мл, 0,75 ммоль), метанол (2,5 мл), уксусную кислоту (0,01 мл) и цианоборгидрид натрия (47 мг, 0,75 ммоль) объединяли и

перемешивали при 50 °С в течение 18 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали с получением *трет*-бутил-1'-циклопропил-[3,3'-биазетидин]-1-карбоксилата (103 мг) в виде бесцветного масла, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

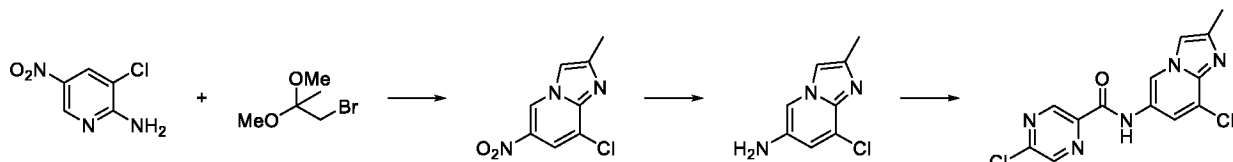
5 *трет*-Бутил-1'-циклопропил-[3,3'-биазетидин]-1-карбоксилат (100 мг, 0,38 ммоль), ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 65 часов. Реакционную смесь очищали с помощью SCX с получением 1-циклопропил-3,3'-биазетидина в виде неочищенного масла желтого цвета (56 мг), которое применяли как таковое на следующей стадии.

10 **Промежуточное соединение 42a:** 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-амин



Смесь 6-бром-2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазина (полученного в соответствии с WO 2015/197503, 991 мг, 4,38 ммоль) и CuSO₄ (401 мг, 2,51 ммоль) в 35% водном растворе аммиака (8 мл) нагревали до 90 °С под действием микроволнового облучения в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученное вещество фильтровали через целит, промывая водой и метанолом. Фильтрат подкисляли до pH 4 с помощью 2 М HCl, затем концентрировали. Наносили остаток на 70 г картридж SCX при элюировании с помощью 100 мл MeOH, а затем 150 мл 2,3 М NH₃/MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали и очищали остаток посредством колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, от 0 до 20% MeOH/ДХМ) с получением 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-амин в виде порошка коричневого цвета (450 мг, 2,77 ммоль, 63%).

Промежуточное соединение Н1: 5-хлор-*N*-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид



3-Хлор-5-нитропиазин-2-амин (0,0010 г, 5,76 мкмоль), 1-бром-2,2-диметоксипропан (0,0012 мл, 9,22 мкмоль), *n*-толуолсульфонат пиазиния (0,00014 г, 0,576 мкмоль) и ИПС (изопропиловый спирт) (10,00 мл) объединяли и перемешивали реакционную смесь при 95 °С в течение 4,5 часов. Реакционную смесь фильтровали и

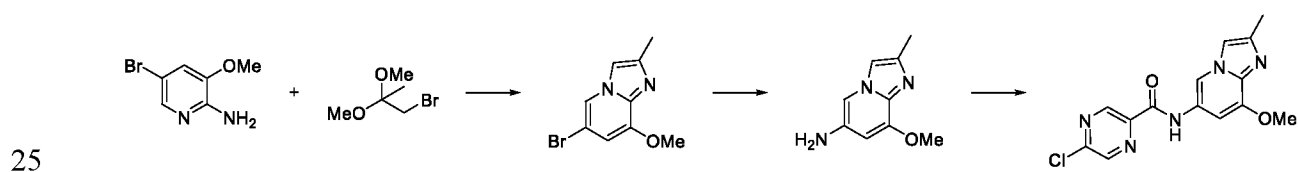
промывали с помощью ИПС с получением требуемого продукта (чистота 91%, 1,5 г, количественное определение). ЖХ-МС (ES^+) 212 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,35 мин.

8-Хлор-2-метил-6-нитро-имидазо[1,2-*a*]пиридин (300 мг, 1,42 ммоль) и железо (396 мг, 7,09 ммоль) в уксусной кислоте (1 мл) перемешивали при 60 °С в течение 1 часа.

5 Реакционную смесь загружали в картридж SCX и пропускали через него, используя NH_3 (7 М) в MeOH. Фильтрат концентрировали, разбавляли ДХМ и промывали водным раствором 15 мол. % NaOH. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта (211 мг, 82%). ЖХ-МС (ES^+) 181 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,05 мин.

10 8-Хлор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (211 мг, 1,16 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (184 мг, 1,16 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (489 мг, 1,74 ммоль) и 1-метилимидазол (0,28 мл, 3,49 ммоль) в ацетонитриле (8,00 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ и
15 промывали водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии путем элюирования с помощью гексана/EtOAc (градиент от 0 до 100%). Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта (211 мг, 75%). ЖХ-МС (ES^+) 322 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,23 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,36 (s, 1H),
20 9,26 (s, 1H), 9,21 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,51 (s, 3H).

Промежуточное соединение Н2 (5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид)

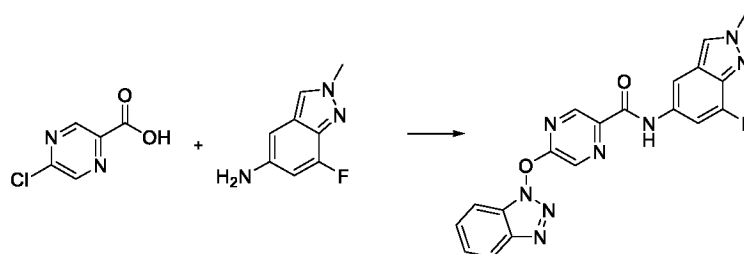


Объединяли 5-бром-3-метоксипиридин-2-амин (3,57 г, 17,6 ммоль), 1-бром-2,2-диметоксипропан (3,8 мл, 28,1 ммоль), *n*-толуолсульфонат пиридиния (0,44 г, 1,76 ммоль) и ИПС (10,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95 °С в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли смесью 3:1 ДХМ/ИПС и промывали солевым раствором.
30 Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (4,2 г, 96%). ЖХ-МС (ES^+) 242 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,02 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,44 (1H, d, $J=1,6$ Гц), 7,66 (1H, s), 6,81 (1H, d, $J=1,5$ Гц), 3,95 (3H, s), 2,32 (3H, s).

В реакционную колбу добавляли 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (1,01 г, 4,19 ммоль), йодид меди(I) (0,16 г, 0,838 ммоль), карбонат калия (0,87 г, 6,28 ммоль), раствор гидроксида аммония (0,26 мл, 6,28 ммоль), *L*-пролин (0,19 г, 1,68 ммоль) и ДМСО (10,00 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь пропускали через картридж SCX, используя MeOH и NH₃ (7 М) в MeOH, и концентрировали соответствующую фракцию в вакууме с получением требуемого продукта (1,19 г, 99%). ЖХ-МС (ES⁺) 179 (M+H)⁺.

8-Метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (326 мг, 1,84 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (292 мг, 1,84 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N, N, N', N'*-тетраметилформамидиния (774 мг, 2,76 ммоль) и 1-метилимидазол (0,44 мл, 5,52 ммоль) в ацетонитриле (8,00 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли смесью 3:1 ДХМ:ИПС и промывали солевым раствором. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии путем элюирования смесью циклогексан/EtOAc (градиент от 0 до 100%) с получением 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (909 мг, 87%). ЖХ-МС (ES⁺) 317 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение НЗ: 5-((1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-*N*-(7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид

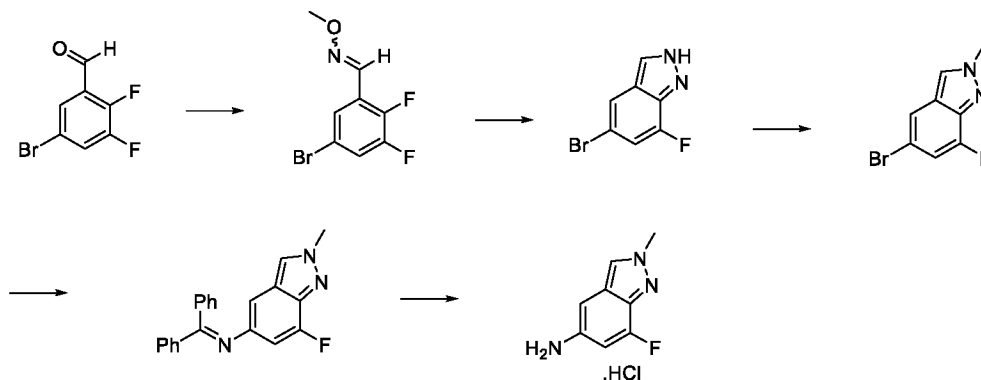


НВТУ (1,88 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (3,5 мл, 24,8 ммоль, 5,00 экв.), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (0,79 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.), *N, N*-диметилформамид (10,00 мл) и 7-фтор-2-метил-индазол-5-амин; гидрохлорид (1,00 г, 4,96 ммоль, 1,00 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Анализ методом ЖХ-МС не показал присутствие ожидаемого хлорированного вещества, а вместо этого образовался аддукт НОВт. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу промывали несколько раз с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Примечание. Значительные количества аддукта НОВт оставались в водной фазе. Полученное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование от циклогексана до EtOAc) с получением 5-(бензотриазол-1-

илокси)-N-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (586 мг, 28%). ЖХ-МС (ES+) 405 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,81 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,48 (d, J=2,7 Гц, 1H), 8,25 - 8,20 (m, 2H), 7,87 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,71 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 2H), 4,20 (s, 3H).

5

Промежуточное соединение 43: гидрохлорид 7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-амин



5-Бром-2,3-дифторбензальдегид (5 г, 22,6 ммоль), гидрохлорид метоксиамин (2,27 г, 27,1 ммоль) и карбонат калия (6,88 г, 49,8 ммоль) добавляли к диметиловому эфиру этиленгликоля (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 45 °С в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через спеченное стекло, после чего собранное твердое вещество промывали с помощью EtOAc. Собранную жидкость концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2,3-дифторбензальдегид-*O*-метилоксима в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (6,82 г, 100%).

5-Бром-2,3-дифторбензальдегид-*O*-метилоксим (5,66 г, 22,6 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и добавляли гидразин (3,6 мл, 0,113 моль). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 5 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент EtOAc/циклогексан от 0 до 40%, с получением 5-бром-7-фтор-2*H*-индазола в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (3,83 г, 71%).

5-Бром-7-фтор-1*H*-индазол (3,83 г, 17,8 ммоль) растворяли в этилацетате (100 мл) и охлаждали до 0 °С с применением ледяной бани. По частям добавляли тетрафторборат триметил оксония (3,95 г, 26,7 ммоль) и после завершения добавления нагревали реакционную смесь до комнатной температуры. Реакцию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали с помощью EtOAc и разделяли фазы. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования с применением от 0 до 50% EtOAc в циклогексане и получали 5-бром-7-

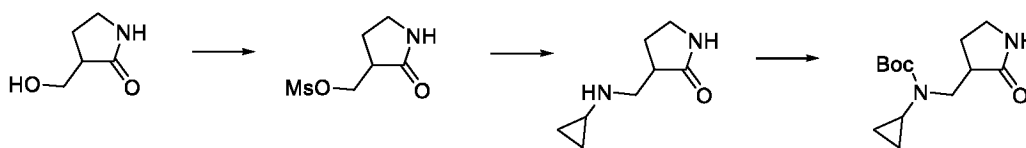
фтор-2-метил-2Н-индазол в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (2,42 г, 55%).

5-Бром-7-фтор-2-метил-индазол (2,42 г, 10,6 ммоль) растворяли в дегазированном тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли карбонат цезия (5,16 г, 15,8 ммоль), ацетат палладия(II) (0,24 г, 1,06 ммоль), (*rac*)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,66 г, 1,06 ммоль) и бензофенонимин (1,8 мл, 10,6 ммоль). Реакционную пробирку продували азотом и герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и твердую фазу фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования с помощью EtOAc/циклогексан от 0 до 100% с получением масла (3 г). Анализ ¹H ЯМР показал преимущественно исходное вещество, 5-бром-7-фтор-2-метил-индазол, при этом степень превращения в *N*-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимин составляла 35%.

Вещество с примесью (3,00 г, 4,58 ммоль, предполагаемая чистота 35%) растворяли в дегазированном тетрагидрофуране (80 мл) и добавляли карбонат цезия (2,24 г, 6,88 ммоль), ацетат палладия(II) (0,21 г, 0,917 ммоль), (*rac*)-(+)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (0,57 г, 0,917 ммоль) и бензофенонимин (0,92 мл, 5,50 ммоль). Реакционную пробирку продували азотом и герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 24 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и твердую фазу фильтровали и промывали с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остаточного масла. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования посредством EtOAc/циклогексана от 0 до 100% с получением *N*-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-1,1-дифенилметанимина в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (2,56 г, >100%).

N-(7-Фтор-2-метил-индазол-5-ил)-1,1-дифенил-метанимин (2,56 г, 7,77 ммоль) суспендировали в метиловом спирте (10 мл) и добавляли 4N хлористый водород в диоксане (19 мл, 77,7 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением твердого вещества бледно-желтого цвета. Добавляли EtOAc и перемешивали полученную суспензию в течение ~10 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали дополнительным количеством EtOAc с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (1,66 г, 95%). ЖХ-МС (ES+) 166 (M+H)+

Промежуточное соединение 44: *трет*-бутилциклопропил((2-оксопирролидин-3-ил)метил)карбамат

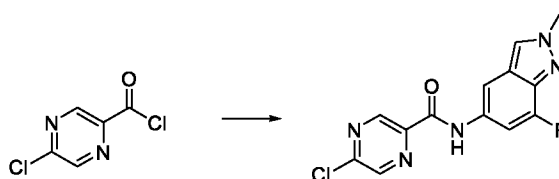


При перемешивании к раствору 3-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (780 мг, 6,77 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и триэтиламин (1,9 мл, 13,5 ммоль) при комнатной температуре добавляли по каплям метансульфонилхлорид (0,58 мл, 7,45 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили путем добавления воды и разделяли фазы с помощью фазового сепаратора. ДХМ удаляли в вакууме с получением (2-оксопирролидин-3-ил)метилметансульфоната в виде твердого вещества белого цвета (800 мг, 61%).

(2-Оксопирролидин-3-ил)метилметансульфонат (800 мг, 4,14 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли триэтиламин (1,7 мл, 12,4 ммоль), после чего добавляли циклопропиламин (1,7 мл, 24,8 ммоль). Реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали в микроволновой печи при 120 °С в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (5 г, элюирование смесью MeOH/ДХМ 50%, а затем 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH). Аммиачные фракции объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением 3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-2-она в виде масла желтого цвета (438 мг, 69%).

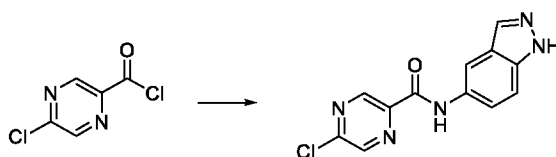
3-[(Циклопропиламино)метил]пирролидин-2-он (438 мг, 2,84 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл). Добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,72 мл, 3,12 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (17 мг, 0,142 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле (10 г, элюирование посредством EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (420 мг, 58%).

Промежуточное соединение 45: 5-хлор-N-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



5-Хлорпиразин-2-карбонилхлорид (223 мг, 1,26 ммоль) и гидрохлорид 7-фтор-2-метил-индазол-5-амин (254 мг, 1,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли триэтиламин (0,53 мл, 3,78 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили путем добавления воды и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ. Фазы разделяли, используя фазовый сепаратор, и удаляли ДХМ в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения* в виде твердого вещества светлого желтовато-коричневого цвета (280 мг, 65%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

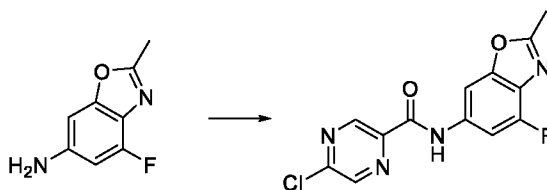
10 **Промежуточное соединение 46:** 5-хлор-*N*-(1*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



5-Хлорпиразин-2-карбонилхлорид (223 мг, 1,26 ммоль) и 2*H*-индазол-5-амин (168 мг, 1,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Добавляли триэтиламин (0,53 мл, 3,78 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакцию в течение 3 часов при комнатной температуре.

Реакцию гасили водой и экстрагировали водный раствор с применением ДХМ ×3. Фазы разделяли, используя фазовый сепаратор, и удаляли растворитель в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения* в виде твердого вещества коричневого цвета (305 мг, 79%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

20 **Промежуточное соединение 47:** 5-хлор-*N*-(4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)пиразин-2-карбоксамид

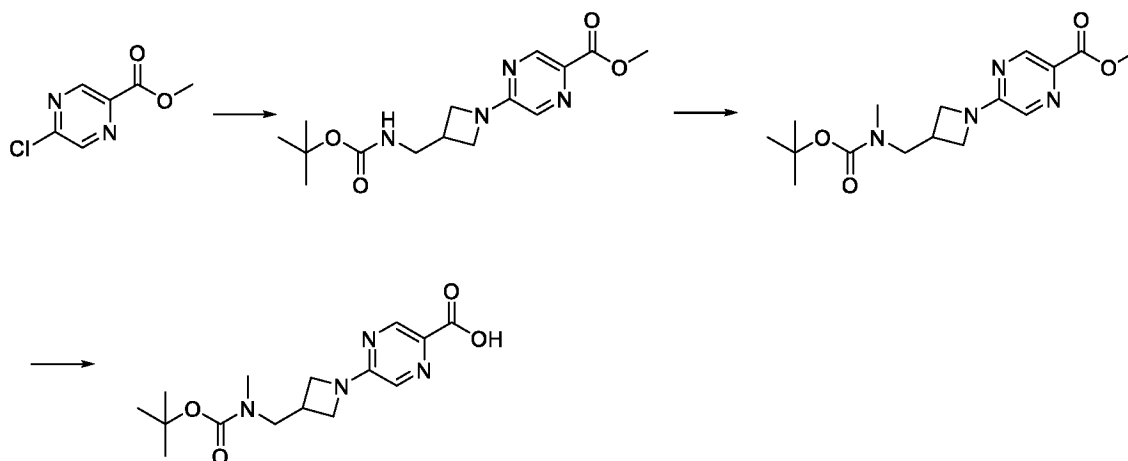


4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-амин (200 мг, 1,20 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (191 мг, 1,20 ммоль) и 1-метилимидазол (0,29 мл, 3,60 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (10 мл). Добавляли гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (400 мг, 1,43 ммоль) и перемешивали суспензию при комнатной температуре в течение 18 часов.

Образовавшееся твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали ацетонитрилом и водой. Твердое вещество высушивали в течение ночи в вакуумной печи

с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком (250 мг, 67%). Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

5 **Промежуточное соединение 48:** 5-(3-(((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновая кислота



10 *трет*-Бутил-N-(азетидин-3-илметил)карбамат (675 мг, 3,62 ммоль), метил-5-хлор-2-пиразинкарбоксилат (625 мг, 3,62 ммоль), карбонат цезия (2373 мг, 7,28 ммоль) и 1,4-диоксан (25 мл) объединяли и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме. Остаток помещали в ДХМ и промывали водой, фазы отделяли с помощью фазового сепаратора. ДХМ удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (25 г, элюирование посредством EtOAc в 15 циклогексане от 0 до 100%) с получением масла желтого цвета (870 мг, 74%).

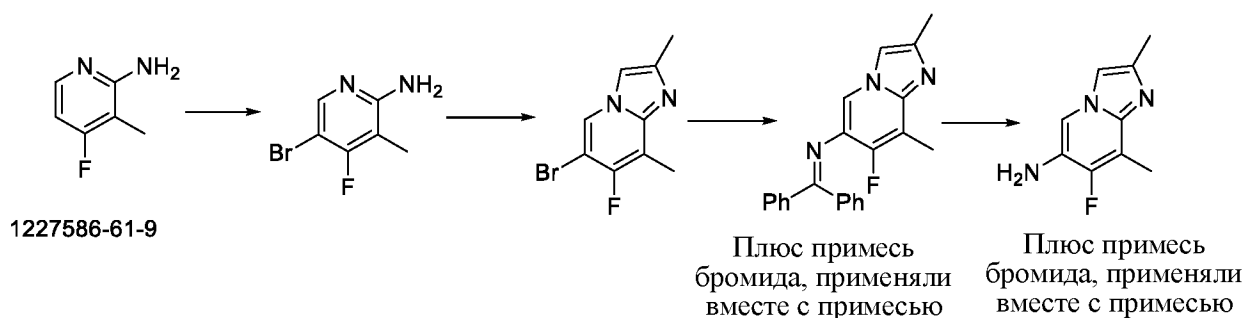
Метил-5-[3-[(*трет*-бутоксикарбониламино)метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (250 мг, 0,776 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли гидрид натрия (60%, 34 мг, 0,853 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли йодометан (0,048 мл, 0,776 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакцию гасили с 20 помощью MeOH (для избежания гидролиза сложного эфира) и удаляли растворитель в вакууме с получением остаточного масла. Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Метил-5-[3-[[*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино]метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (261 мг, 0,776 ммоль) растворяли в метиловом спирте (2 мл) и воде (1 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (33 мг, 0,776 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме и 25

растворяли остаток в воде (2 мл). Доводили pH до pH=3 с помощью 1 М HCl и экстрагировали водную фазу посредством EtOAc ×4. Органическую фазу отделяли и высушивали, пропуская через гидрофобную фритту. Растворитель удаляли в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения* в виде прозрачного масла (155 мг, 61%).

5 Использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 49: 7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин·HCl



10 4-Фтор-3-метилпиридин-2-амин (500 мг, 3,96 ммоль, 1,00 экв.), *N*-бромсукцинимид (706 мг, 3,96 ммоль) и дихлорметан (20 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением твердого вещества коричневого цвета, которое применяли на следующей стадии в неочищенном виде. ЖХ-МС (ES+) 205/207 (M+H)+.

15 5-Бром-4-фтор-3-метилпиридин-2-амин (813 мг, 3,96 ммоль) (неочищенное вещество, полученное на предыдущей стадии), 1-бром-2,2-диметоксипропан (0,80 мл, 5,95 ммоль), *n*-толуолсульфонат пиридиния (100 мг, 0,396 ммоль) и 2-пропанол (15 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 85 °C в течение ночи. Наблюдали осадок белого цвета с желтоватым оттенком. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали в вакууме, распределяли между ~10% водным раствором NaOH и дихлорметаном. Органическую фазу высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридина (856 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. ЖХ-МС (ES+) 243/245 (M+H)+. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (d, J=6,3 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 2,53 (d, J=2,5 Гц, 3H), 2,44 (s, 3H).

20

25

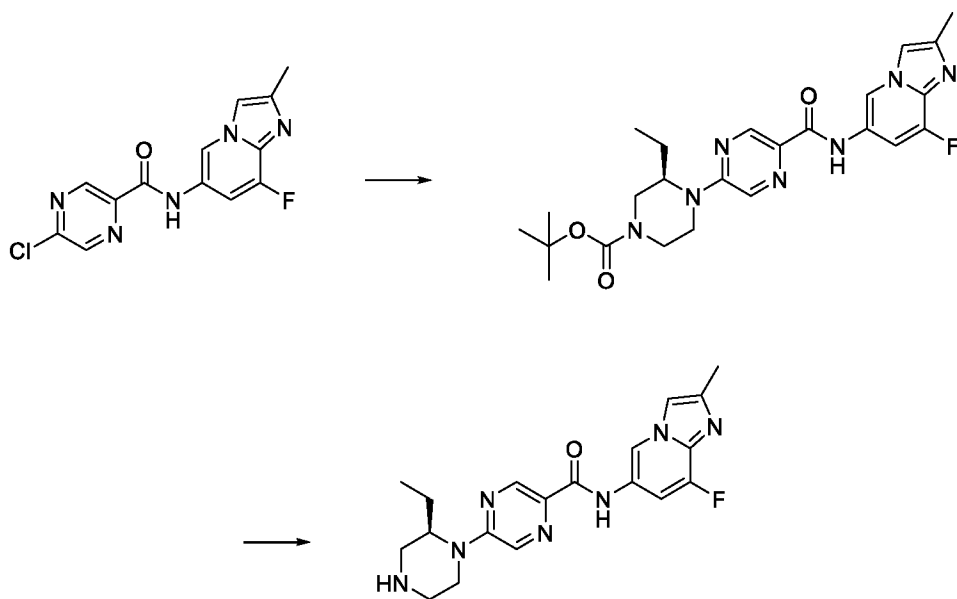
Карбонат цезия (1721 мг, 5,28 ммоль), ацетат палладия(II) (79 мг, 0,352 ммоль), (±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталин (219 мг, 0,352 ммоль), 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин (856 мг, 3,52 ммоль) и тетрагидрофуран (20 мл) объединяли и дегазировали реакционную смесь путем барботирования азотом в течение 5 минут. Реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали в системе разложения

30

проб HotBlock до 85 °C в течение выходных. Реакционную смесь фильтровали через целитовую прокладку для удаления солей цезия при промывании с применением EtOAc. Органическую фазу концентрировали в вакууме на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии. По-видимому, исходное вещество и целевое соединение перемещались одновременно. 622 мг, твердое вещество желтовато-коричневого цвета. ЖХ-МС основное вещество, время удерживания = 1,42 мин, 243/245 M+N исходное вещество, время удерживания = 1,70 мин, 344 M+N целевое вещество. Использовали как есть на следующей стадии.

Смесь 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридина и *N*-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенил-метанимина (622 мг, получен на предыдущей стадии), метилового спирта (5 мл) и 4 М хлористого водорода в диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха с получением 767 мг твердого вещества желтовато-коричневого цвета. Анализ методом ЖХ-МС показал смесь 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридина и 7-фтор-2,8-диметилимидазо [1,2-*a*]пиридин-6-амин·HCl. ЖХ-МС, основное вещество, время удерживания = 1,04 мин, 180 M+N целевое вещество, время удерживания = 1,42 мин, 243/245 бромид в исходном веществе. Использовали как есть на следующей стадии.

Пример 1: (*R*)-5-(2-этилпиперазин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиперазин-2-карбоксамид



К раствору Способ L

Вос-защита

Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 M)

объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16

часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

5 **Способ М** Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

10 Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

15 Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

20 Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантофос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

25 Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или

30 препаративной ВЭЖХ.

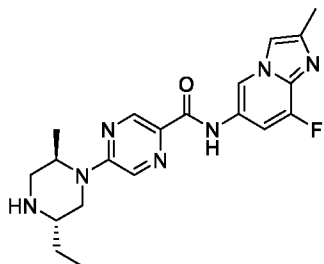
Промежуточное соединение 1 (150 мг, 0,49 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли *трет*-бутил-(*R*)-3-этилпиперазин-1-карбоксилат (263 мг, 1,23 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,74 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновой печи

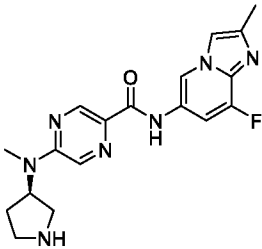
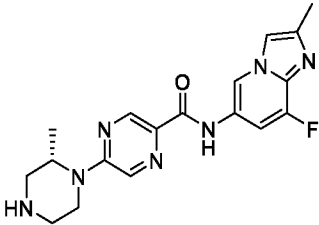
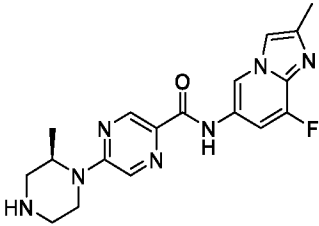
35 при 140 °С в течение 30 минут. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток с

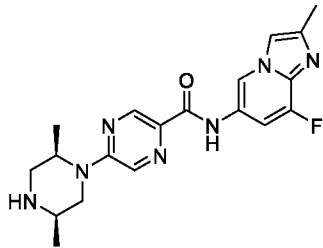
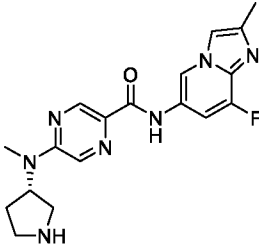
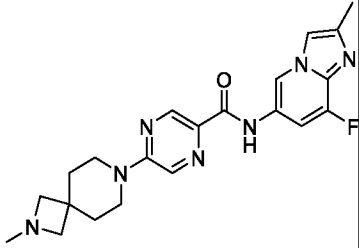
применением хроматографии на силикагеле при градиенте элюирования этилацетат/циклогексан от 0 до 10% с получением *трет*-бутил-(*R*)-3-этил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ES+) 484 (M+H).

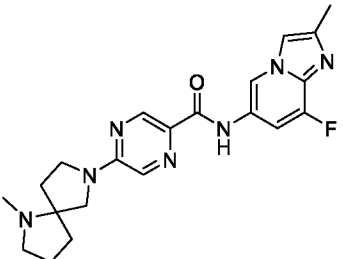
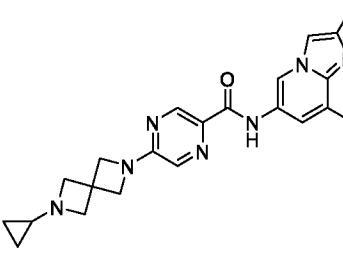
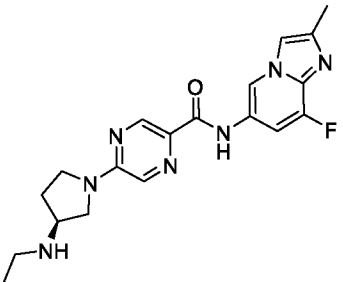
- 5 К раствору *трет*-бутил-(*R*)-3-этил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (140 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 4М соляную кислоту в диоксане (10 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме и очищали полученный неочищенный продукт с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением
- 10 ТФУ соли целевого соединения. Соль ТФУ растворяли в смеси метанол/ДХМ 1:1 и добавляли МР-карбонат (тетраалкиламмоний карбонат, связанный с полимером). Смесь оставляли отстаиваться в течение 18 часов. Отфильтровывали МР-карбонат и удаляли растворитель в вакууме с получением указанного в *заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)⁺, время удерживания 1,85 мин (аналитический метод *AcHSSC18*); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,1, 12,7 Гц, 1H), 4,47 - 4,44 (m, 1H), 4,32 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,14 - 2,98 (m, 3H), 2,81 (dd, J=2,9, 12,5 Гц, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,92 - 1,74 (m, 2H), 0,89 (t, J=7,5 Гц, 3H).

- Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из
- 20 коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ C) или ТФУ/ДХМ (общий способ E). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае
- 25 хиральность была задана произвольно.

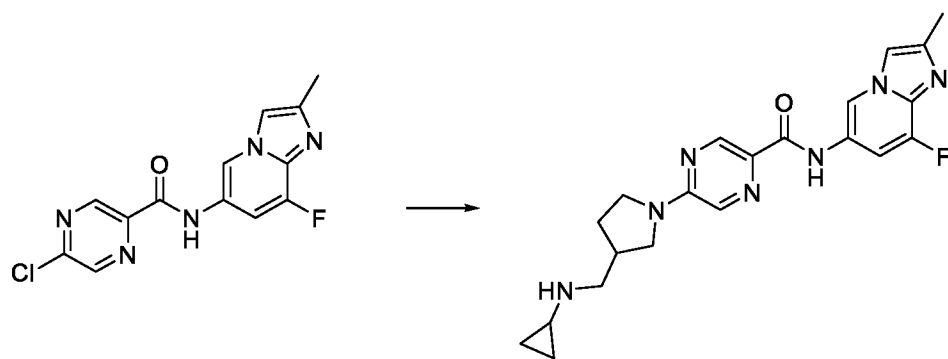
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
2		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-этил-5-метилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,89 мин (аналитический метод <i>AcHSSC18</i>) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,32 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,65 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,6, 13,2 Гц,

			1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, J=1,6, 13,3 Гц, 1H), 3,39 (dd, J=4,2, 13,3 Гц, 1H), 3,04 (dd, J=4,8, 13,1 Гц, 1H), 2,85 - 2,80 (m, 1H), 2,52 (dd, J=2,6, 13,1 Гц, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,82 (t, J=7,5 Гц, 3H).
3		<i>трет</i> -бутил- (R)-3- (метиламино) пирролидин- 1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)+, время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,97 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 9,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,30 - 8,25 (m, 2H), 5,49 - 5,39 (m, 1H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,06 (m, 1H).
4		<i>трет</i> -бутил- (S)-3- метилпипера зин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)+, время удерживания 2,98 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,61 - 4,58 (m, 1H), 4,18 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,08 (dt, J=3,6, 12,6 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=3,0, 12,2 Гц, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 2H), 2,64 (ddd, J=12,2, 12,2, 3,5 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,7 Гц, 3H).
5		<i>трет</i> -бутил- (R)-3- метилпипера зин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)+, время удерживания 2,98 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,90 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,18 (d, J=12,4 Гц, 1H), 3,09 (ddd, J=12,4, 12,4, 3,5 Гц, 1H), 3,01 (dd, J=3,1, 12,4 Гц, 1H), 2,86 - 2,81 (m, 2H), 2,64 (dt,

			J=3,4, 12,0 Гц, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,8 Гц, 3H).
6		<i>tert</i> -бутил- (2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,5- диметилпипе- разин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,78 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 9,27 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,83 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,35 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,64 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,99 (dd, J=3,9, 12,3 Гц, 1H), 2,93 (dd, J=1,5, 12,0 Гц, 1H), 2,80 - 2,68 (m, 3H), 2,42 (d, J=0,7 Гц, 3H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (d, J=5,8 Гц, 3H).
7		<i>tert</i> -бутил- (<i>S</i>)-3- (метиламино) пирролидин- 1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,96 (s, 1H), 9,68 - 9,63 (m, 1H), 9,60 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,55 - 9,55 (m, 1H), 8,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 - 8,32 (m, 1H), 8,28 - 8,23 (m, 2H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,17 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 2,27 - 2,19 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H).
8		2-метил-2,7- дiazаспиро[3 .5]нонан-2HС 1	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 4,05 (s, 4H), 3,23 (s, 3H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,43 - 1,35 (m, 2H).

9	 Энантиомер 1 + энантиомер 2	1-метил-1,7- дiazаспи́ро[4 .4]но́нан-2-и́с 1	0,25 экв. соли соль муравьиной кислоты ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,22 (s, 0,25H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,8, 13,3 Гц, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 1H), 2,81 - 2,65 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,85 - 1,72 (m, 5H).
10		2- циклопропил -2,6- дiazаспи́ро[3 .3]ге́птан-7-и́с ФУ	0,5 экв. соли соль муравьиной кислоты ЖХ-МС (ES+) 408 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,15 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,69 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,18 (s, 0,5H), 7,87 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=1,9, 12,9 Гц, 1H), 4,23 (s, 4H), 3,39 (s, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 0,34 - 0,29 (m, 2H), 0,22 - 0,25 (m, 2H).
11		(S)-N- этилпи́рроли дин-3-а́мин	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,95 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J=12,7 Гц, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,58 (d, J=6,8 Гц, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,84 - 1,84 (m, 1H), 1,02 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

Пример 12: 5-(3-(((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)



Получали с применением общего способа D и следующих количеств: Способ L
Вос-защита

Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 М)

5 объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc ($\times 2$) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

10 **Способ M** Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

15 Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K_2CO_3 (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

20 Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

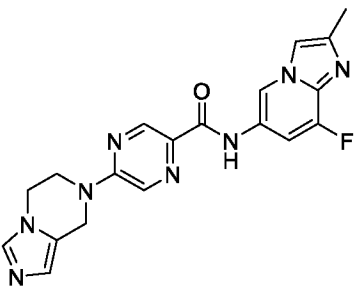
25 Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs_2CO_3 (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N_2 в течение 10 минут. Затем добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

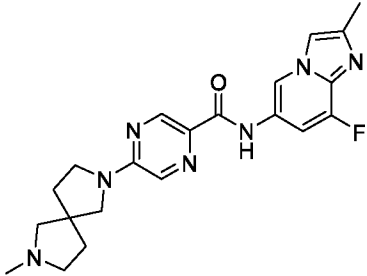
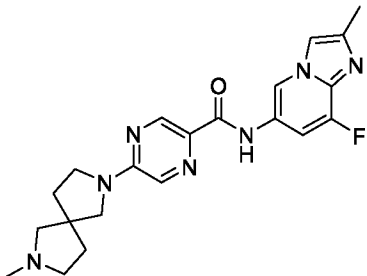
Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

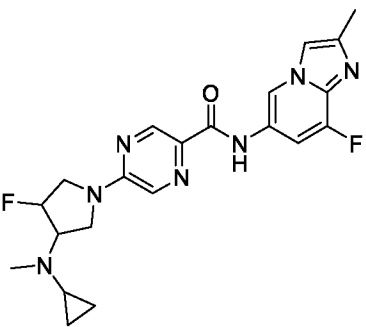
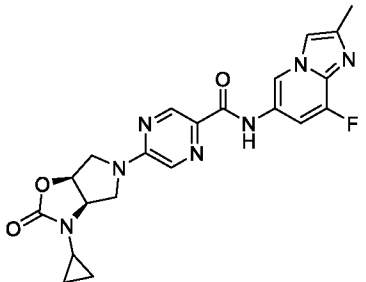
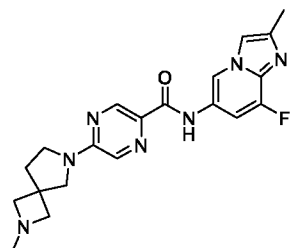
Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

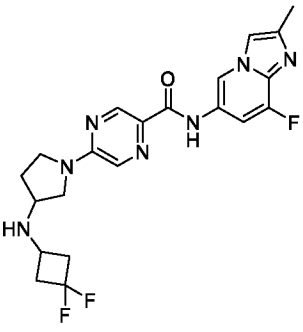
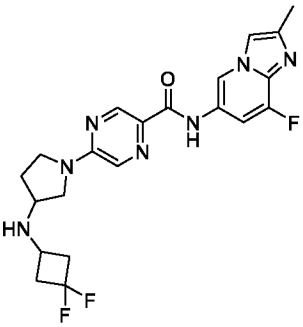
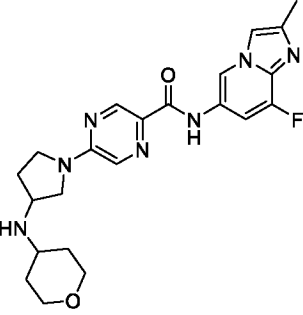
Промежуточное соединение 1 (127 мг, 0,41 ммоль), дигидрохорид *N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамина (87 мг, 0,41 ммоль), карбонат цезия (487 мг, 1,5 ммоль) и ДМФА (3 мл). Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 410,2 (M+H)⁺, время удерживания 3,59 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,17 (с, 1H), 8,95 (d, J=1,7 Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=0,8, 3,1 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 1H), 3,03 - 2,95(m, 2H), 2,49 - 2,36(m, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,55 - 1,46 (m, 1H), 0,17 - 0,12(m, 2H), 0,04 -0,04 (m, 2H).

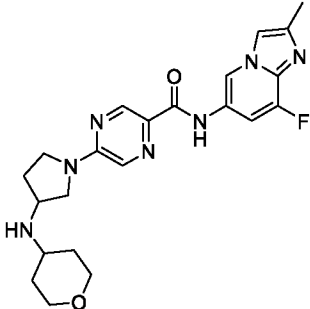
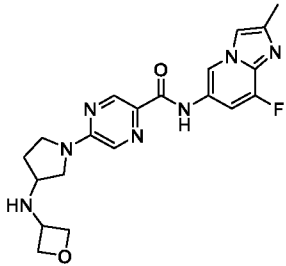
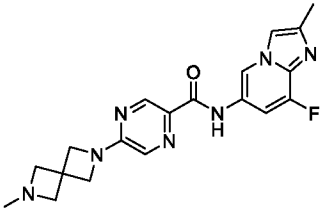
Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ C) или ТФУ/ДХМ (общий способ E). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

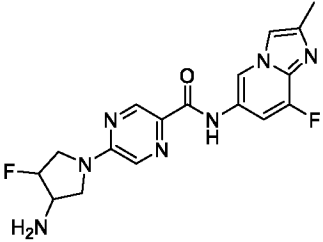
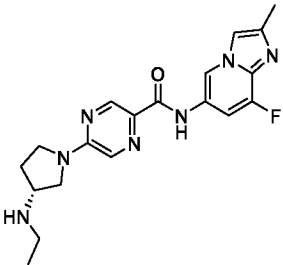
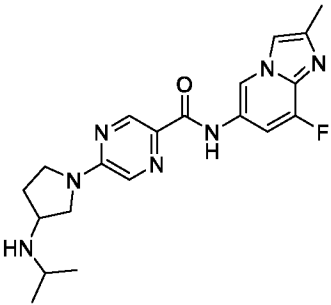
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
13		5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пирозин	ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,43 мин (аналитический метод BicarbBENC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,82 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,43 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, J=2,6 Гц,

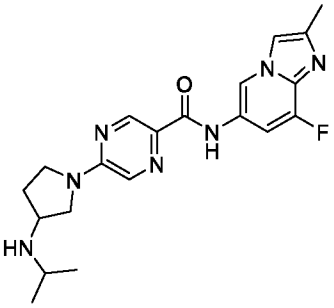
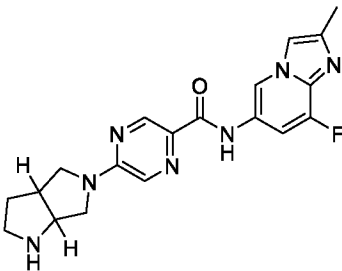
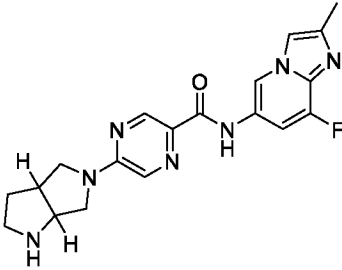
			1H), 7,68 (s, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 12,8 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).
14	 Энантиомер 2	2-метил-2,7- дiazаспиро[4.4]н онан	ЖХ-МС (ES+) 440 (M+H)+, время удерживания 2,02 мин (аналитический метод AcHSSC18); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 3H), 3,48 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H, затемненная водой), 2,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 2H).
15	 Энантиомер 1	2-метил-2,7- дiazаспиро[4.4]н онан	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H)+, время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18); 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 3H), 3,48 (d, J=10,8 Гц, 1H), 2,69 - 2,54 (m, 1H), 2,54-2,49 (m, 2H, затемненная водой), 2,42 (d, J=9,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 2H).

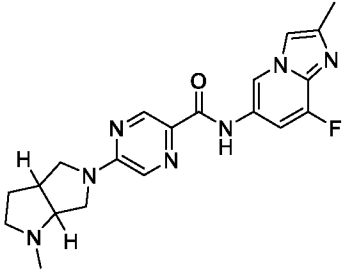
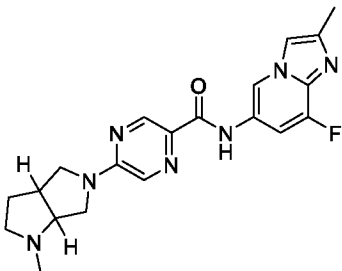
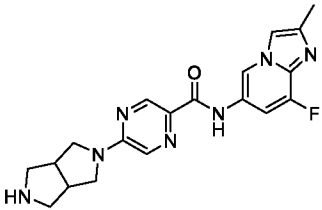
16	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	Промежуточное соединение 8	ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H)⁺, время удерживания 2,25 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 5,57 (td, J=3,0, 51,6 Гц, 1H), 4,03 - 3,78 (m, 4H), 3,49 - 3,38 (m, 1H), 2,36 (d, J=7,2 Гц, 6H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 0,53 - 0,48 (m, 2H), 0,39 - 0,27 (m, 2H).
17		Промежуточное соединение 9	ЖХ-МС (ES+) 438 (M+H)⁺, время удерживания 2,46 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=13,1 Гц, 1H), 5,26 - 5,21 (m, 1H), 4,55 (t, J=6,6 Гц, 1H), 4,30 - 4,19 (m, 2H), 3,71 (dd, J=5,3, 13,1 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=5,9, 12,3 Гц, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 0,91 - 0,72 (m, 4H).
18	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	2-метил-2,6- диазаспиро[3.4]ок тан	ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,2 Гц, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,58 (dd, J=6,9, 6,9 Гц, 2H), 3,19 - 3,12 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (dd, J=6,5, 6,5 Гц, 2H).

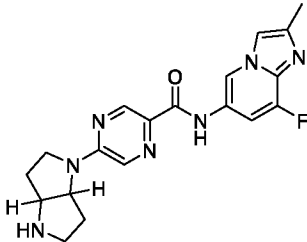
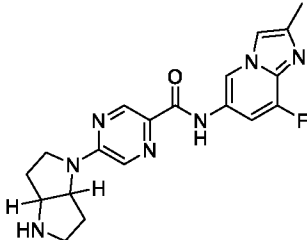
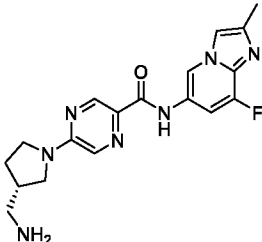
19	 Энантиомер 1	дихлорид 3-((3,3-дифторциклобутил)аммоний)пирролидин-1-ия	ЖХ-МС (ES+) 446 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,63 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,41 - 3,22 (m, 3H), 3,32 - 3,30 (m, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,87 (s, 1H).
20	 Энантиомер 2	дихлорид 3-((3,3-дифторциклобутил)аммоний)пирролидин-1-ия	ЖХ-МС (ES+) 446 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,63 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,41 - 3,22 (m, 3H), 3,32 - 3,30 (m, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,42 - 2,27 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,87 (s, 1H).
21	 Энантиомер 2	дихлорид 3-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)аммоний)пирролидин-1-ия	ЖХ-МС (ES+) 440 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,4 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,85 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,79 - 3,51 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,36 - 3,27 (m, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,32

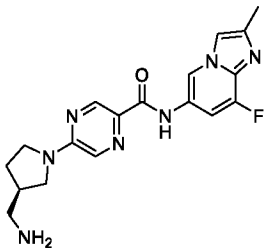
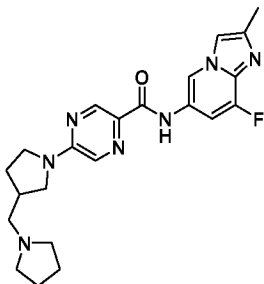
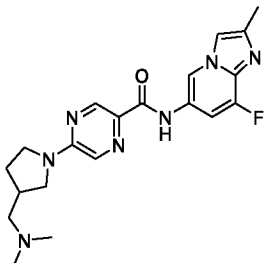
			- 1,20 (m, 2H).
22	 Энантиомер 1	дихлорид 3- ((тетрагидро-2H- пиран-4- ил)аммоний)пирр олидин-1-ия	ЖХ-МС (ES+) 440 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,39 мин (аналитический метод BicarbVENC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 3,85 (d, J=11,4 Гц, 2H), 3,79 - 3,51 (m, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,36 - 3,27 (m, 3H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 3H), 1,32 - 1,20 (m, 2H).
23	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	Промежуточное соединение 7	ЖХ-МС (ES+) 412 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 4,70 - 4,65 (m, 2H), 4,39 - 4,32 (m, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,92 - 2,92 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 2,06 (m, 1H), 1,82 (d, J=4,5 Гц, 1H).
24		6-метил-2,6- дiazаспиp[3.3]гe птан; дигидрохлорид	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,64 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц,

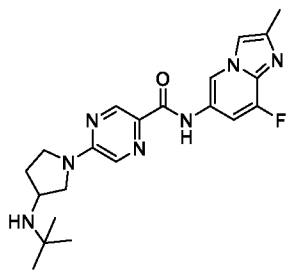
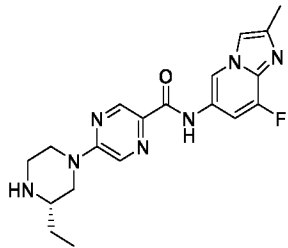
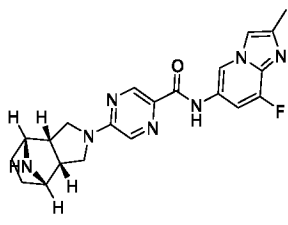
			1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,8, 12,9 Гц, 1H), 4,26 (s, 4H), 3,31 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).
25	 Цис-изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2	<i>трет</i>-бутил-(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 374 (M+H)⁺, время удерживания 1,6 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 5,09 (d, J=54,4 Гц, 1H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,79 - 3,60 (m, 2H), 3,17 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,86 - 1,83 (m, 2H).
26		(<i>R</i>)-<i>N</i>-этилпирролидин-3-амин	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)⁺, время удерживания 1,7 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 3H), 3,42 (m, 2H), 2,60 - 2,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,89 - 1,88 (m, 1H), 1,04 (dd, J=7,0, 7,0 Гц, 3H).
27	 Энантиомер 1	Промежуточное соединение 5	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H)⁺, время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=0,9, 13,4 Гц, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,86 -

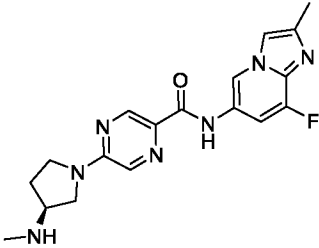
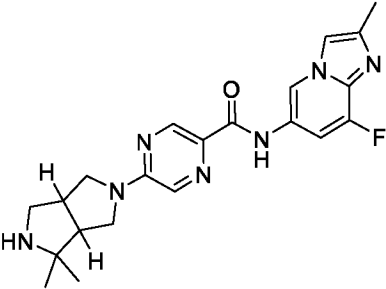
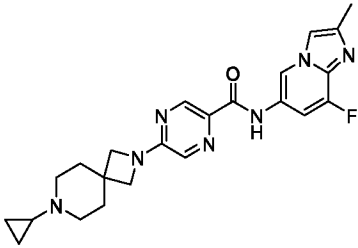
			1,86 (m, 2H), 1,06 (dd, J=5,9, 5,9 Гц, 6H).
28	 Энантиомер 2	Промежуточное соединение 5	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H)⁺, время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=0,9, 13,4 Гц, 1H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,63 - 3,52 (m, 2H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,86 - 1,86 (m, 2H), 1,06 (dd, J=5,9, 5,9 Гц, 6H).
29	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	<i>трет</i> -бутилгексагидропирроло[3,4- <i>b</i>]пиррол-1(2 <i>H</i>)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,68 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,61 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,88 (dd, J=9,3, 20,7 Гц, 2H), 3,74 (dd, J=6,2, 11,7 Гц, 1H), 3,56 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,73 - 1,71 (m, 1H).
30	 Цис-Изомер, Энантиомер 2	<i>трет</i> -бутилгексагидропирроло[3,4- <i>b</i>]пиррол-1(2 <i>H</i>)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,68 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,61 (d, J=13,2 Гц, 1H), 3,88 (dd, J=9,3, 20,7 Гц, 2H), 3,74 (dd, J=6,2, 11,7 Гц, 1H), 3,56 (d, J=11,6 Гц, 1H), 2,99 - 2,88 (m, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00 - 1,89 (m, 1H), 1,73 - 1,71

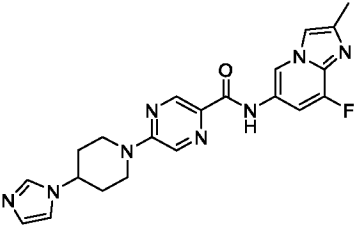
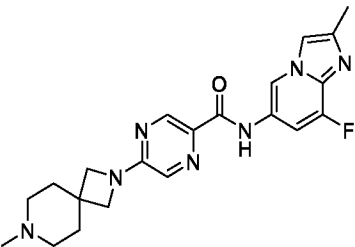
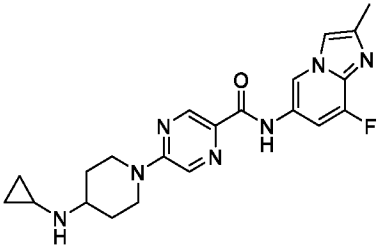
			(m, 1H).
31	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	1-метилоктагидропирроло[3,4-b]пиррол	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,51 (dd, J=4,6, 12,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H).
32	 Цис-Изомер, Энантиомер 2	1-метилоктагидропирроло[3,4-b]пиррол	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,51 (dd, J=4,6, 12,0 Гц, 1H), 3,40 - 3,36 (m, 1H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,10 - 2,03 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H).
33		tert-бутилгексагидропирроло[3,4-c]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,68 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,8, 13,1 Гц, 1H), 3,82 (dd, J=7,2, 11,2 Гц, 2H), 3,43 (dd, J=2,6, 11,0 Гц,

37	 Цис-Изомер, Энантиомер 2	<i>трет</i>- бутилгексагидроп ирроло [3,2- <i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,63 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 2,81 (dd, J=6,7, 6,7 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 1,87 (m, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 1H).
38	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	<i>трет</i>- бутилгексагидроп ирроло [3,2- <i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 3,91 - 3,79 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 2,81 (dd, J=6,7, 6,7 Гц, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,16 - 1,87 (m, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 1H).
39		<i>трет</i>-бутил-(<i>R</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбама т	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,3, 13,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,71 (dd, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,82 - 1,82 (m, 1H).

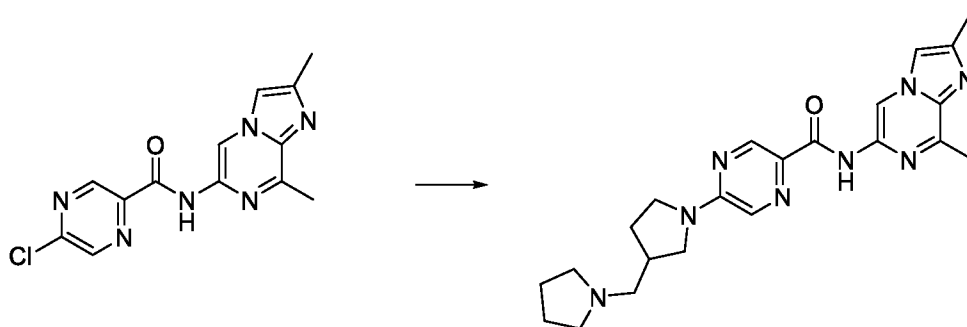
40		<i>tert</i>-бутил-(<i>S</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбама т	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,3, 13,2 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 3,35 (d, J=7,8 Гц, 1H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,71 (dd, J=6,9, 6,9 Гц, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,82 - 1,82 (m, 1H).
41	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	1-(пирролидин-3- илметил)пирроли дин	ЖХ-МС (ES+) 424,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 2,52 (t, J=1,9 Гц, 10H), 2,56 - 2,41 (m, 10H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,70 (dd, J=2,8, 2,8 Гц, 6H).
42	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	<i>N,N</i>-диметил-1- (пирролидин-3- ил)метанамина	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H)⁺, время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,20 - 2,16 (m, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H).

43	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	Промежуточное соединение 11	ЖХ-МС (ES+) 412 (M+H)⁺, время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=6,8, 10,7 Гц, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,12 (dd, J=7,1, 10,7 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,16 (m, 1H), 1,77 - 1,77 (m, 2H), 1,09 (s, 9H).
44		<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)⁺, время удерживания 1,8 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 (s, 1H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,95 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 3H).
45	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	<i>трет</i> -бутил-(3 <i>aR</i> ,4 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aS</i>)-октагидро-1 <i>H</i> -4,7-эпиминоизоиндол-8-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 408 (M+H)⁺, время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,37 (s, 1H), 9,10 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,81 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 4H), 3,22 - 3,14 (m, 2H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,42 - 1,34 (m, 4H).

46		(S)-N-метилпирролидин-3-амин	ЖХ-МС (ES+) 370,2 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,65 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J=12,9 Гц, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 2,33 (d, J=8,8 Гц, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,93 - 1,87 (m, 2H).
47	 Цис-Изомеры, Энантиомер 1 и Энантиомер 2	1,1-диметилоктагидропирроло[3,4-с]пиррол	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,22 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,41 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,81 (dd, J=1,5, 11,0 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=8,2, 11,0 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=8,5, 12,0 Гц, 1H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,40 (dd, J=8,6, 11,4 Гц, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,86 (dd, J=4,5, 11,6 Гц, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).
48		7-циклопропил-2,7-дiazаспиро[3.5]нон-онан·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 436,2 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,9 мин (аналитический метод BicarbVENHC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,15 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=1,3, 12,8 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 2,58 - 2,52 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,78 (dd, J=5,4, 5,4 Гц, 4H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 0,47 - 0,41 (m, 2H), 0,35 - 0,30 (m, 2H).

49		4-(1 <i>H</i> -имидазол-1-ил) пиперидин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 421 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,71 мин (аналитический метод BicarbBEHC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,48 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,71 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).
50		7-метил-2,7-дiazаспиро[3.5]н онан	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=1,8, 6,1 Гц, 2H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,0 Гц, 1H), 3,90 (s, 4H), 2,35 - 2,35 (m, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,80 (t, J=5,0 Гц, 4H).
51		<i>N</i> -циклопропилпипе ридин-4-амин	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,16 - 4,10 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 3H), 1,14 - 1,02 (m, 2H), 0,18 - 0,13 (m, 2H), 0,01 - 0,02 (m, 2H).

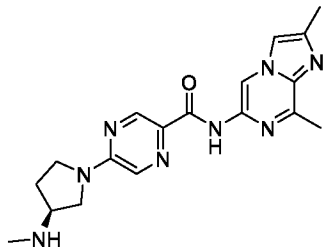
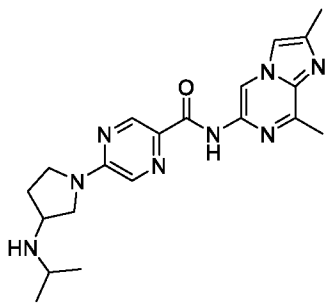
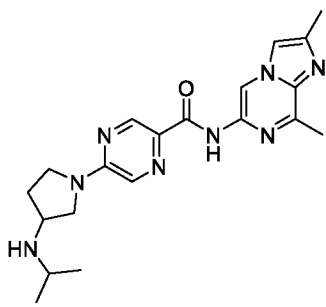
Пример 52: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-5-(3-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)

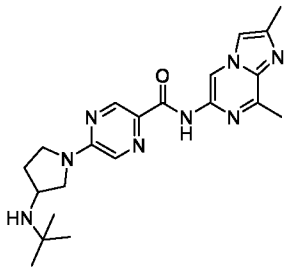
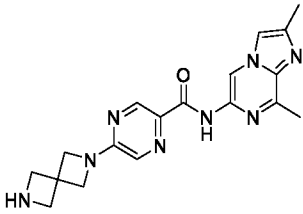
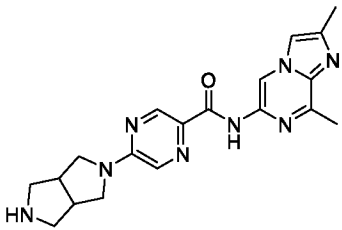
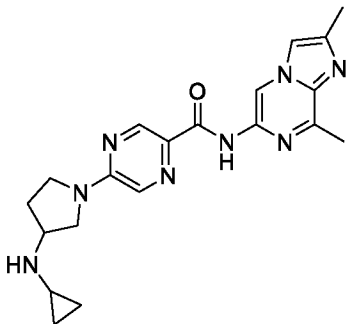


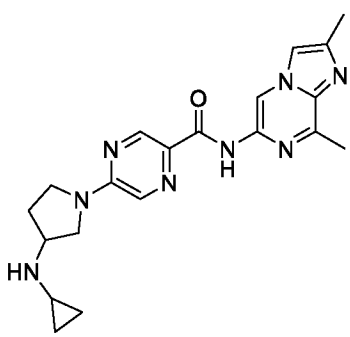
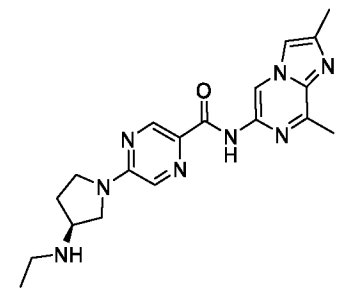
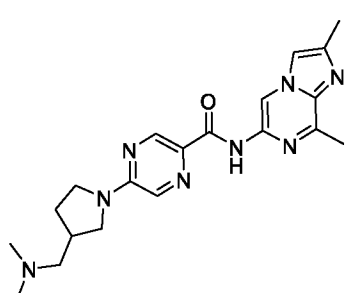
Промежуточное соединение 2 (100 мг, 0,3 ммоль), дигидрохлорид 1-(пирролидин-3-илметил)пирролидина (94 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (487 мг, 1 ммоль) и ДМФА (3 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали реакционную смесь посредством препаративной ВЭЖХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES+) 421,2 (M+H)⁺, время удерживания 2,04 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,52 (t, J=1,9 Гц, 6H), 2,50 - 2,42 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,15 - 2,13 (m, 1H), 1,71 (s, 6H).

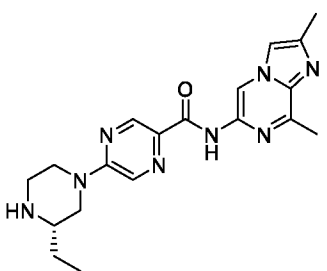
Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
53		4-(1H-имидазол-1-ил)пиперидин	ЖХ-МС (ES+) 418 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,15 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,48 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,72 (d, J=13,7 Гц, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 3,17 (dd, J=12,0, 12,0 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H),

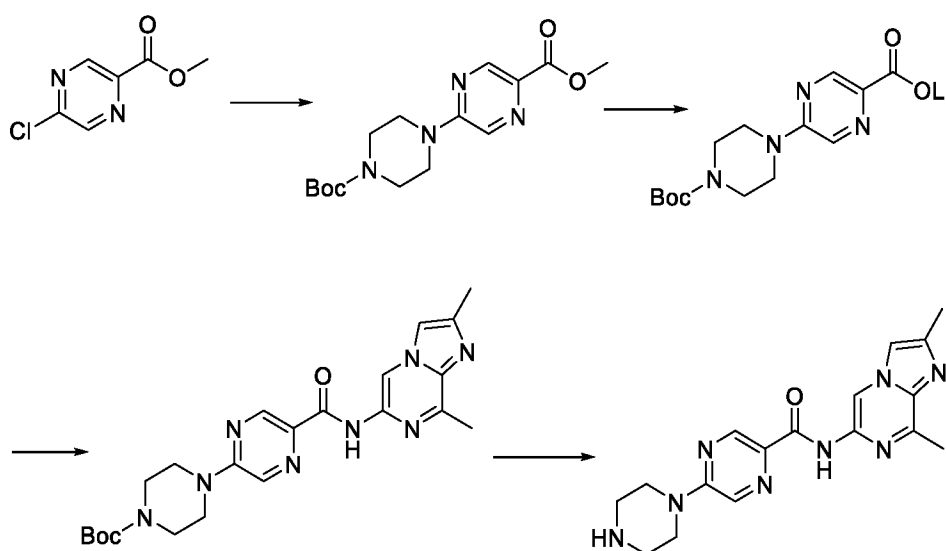
			2,11 (d, J=9,8 Гц, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H).
54	 (S)-N-метилпирролидин-3-амин		ЖХ-МС (ES+) 367 (M+H)⁺, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 3H), 3,42 - 3,39 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,33 - 2,31 (m, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,88 - 1,88 (m, 2H).
55	 Энантиомер 1	Промежуточное соединение 5	ЖХ-МС (ES+) 395 (M+H)⁺, время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,31 (dd, J=5,1, 10,9 Гц, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (dd, J=5,6, 11,4 Гц, 1H), 1,85 - 1,85 (m, 2H), 1,06 (dd, J=5,7, 5,7 Гц, 6H).
56	 Энантиомер 2	Промежуточное соединение 5	ЖХ-МС (ES+) 395 (M+H)⁺, время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,31 (dd, J=5,1, 10,9 Гц, 1H), 2,94 - 2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (dd, J=5,6, 11,4 Гц, 1H), 1,85 - 1,85 (m, 2H), 1,06 (dd, J=5,7, 5,7 Гц, 6H).

57	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	Промежуточное соединение 11	ЖХ-МС (ES+) 409 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,05 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,70 - 9,67 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=2,5 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=6,8, 10,9 Гц, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,16 (dd, J=7,1, 10,6 Гц, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).
58		<i>трет</i> -бутил 2,6- диазаспиро[3.3]гепт ан-2-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 365 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,81 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,01 (s, 1H), 8,60 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 3,74 (s, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).
59		октагидропирроло[3 ,4-с]пиррол	ЖХ-МС (ES+) 379 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 - 10,70 (m, 1H), 9,18 (d, J=0,5 Гц, 1H), 8,98 - 8,94 (m, 2H), 7,97 (d, J=0,8 Гц, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,46 (dd, J=3,5, 12,1 Гц, 2H), 3,01 (dd, J=6,8, 10,9 Гц, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 2H), 2,74 - 2,72 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).
60	 Энантиомер 2	Промежуточное соединение 12	ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,93 мин (аналитический метод BicarbVENHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H),

			2,17 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 0,46 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H).
61	 Энантиомер 1	Промежуточное соединение 12	ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H)⁺, время удерживания 3,9 мин (аналитический метод BicarbVENC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 2H), 3,77 - 3,51 (m, 4H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 0,46 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,33 - 0,23 (m, 2H).
62		(S)-N-этилпирролидин-3-амин	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H)⁺, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО + D₂O) δ 8,98 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,59 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,02 (t, J=6,9 Гц, 3H).
63	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	N,N-диметил-1-(пирролидин-3-ил)метанамин	ЖХ-МС (ES+) 395 (M+H)⁺, время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,72 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,11 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,65 - 3,56 (m, 1H), 3,33 (dd, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,20 (s, 1H), 1,85 - 1,78 (m, 1H).

64		<i>tert</i> -бутил-(<i>S</i>)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,02 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ9,17 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 4,49 (dd, J=14,9, 40,1 Гц, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,60 - 1,51 (m, 2H), 1,07 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 3H).

Пример 65: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид



5 Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (173 мг, 1 моль), *N*-Бос-пиперазин (186 мг, 1 ммоль), Cs₂CO₃ (650 мг, 2 ммоль) и ДМФА (5 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (×2), солевым раствором и упаривали досуха с получением метил-5-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде. МС (ES⁺) 323 (M+H).

10

Метил-5-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат, LiOH·H₂O (50 мг), метанол (20 мл) и воду (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха с получением 5-(4-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата лития, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде. МС (ES⁺) 309 (M+H).

15

5-*(4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиперазин-2-карбоксилат* лития (157 мг, 0,5 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиперазин-6-амин (81 мг, 0,5 ммоль), НВТУ (190 мг, 0,5 ммоль), триэтиламин (0,75 мл) и ДМФА (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакционную смесь очищали посредством

5 препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиперазин-6-ил)карбамоил)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ES⁺) 453 (M+H).

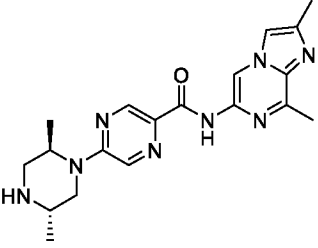
трет-Бутил-4-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиперазин-6-ил)карбамоил)пиперазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (10,6 мг), дихлорметан (2 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь

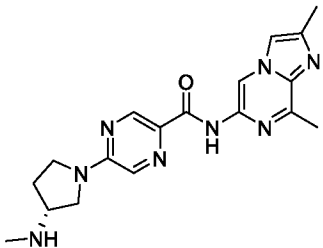
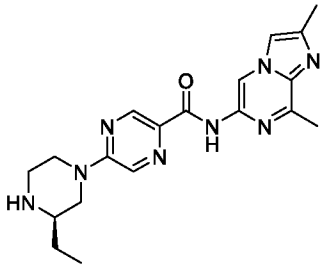
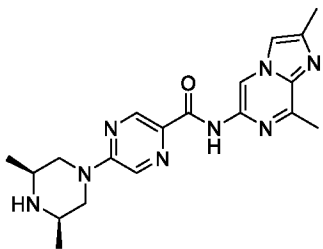
10 упаривали досуха, затем помещали в MeOH. Добавляли Na₂CO₃ и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 353 (M+H)⁺, время удерживания 1,86 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,71 - 3,67 (m, 4H), 2,82 (dd, J=5,1, 5,1 Гц, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

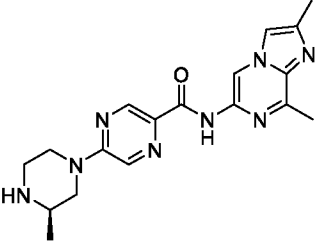
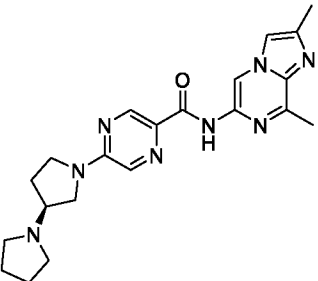
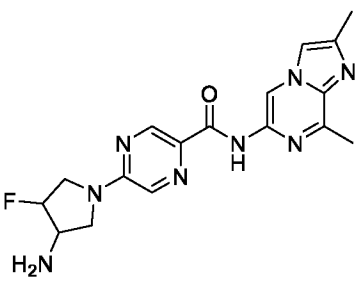
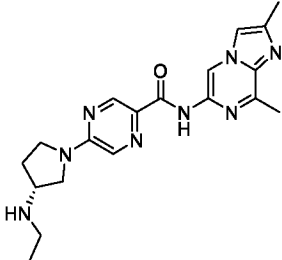
15

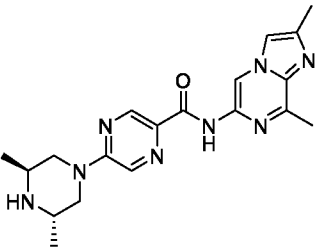
Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности

20 стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ C) или ТФУ/ДХМ (общий способ E). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

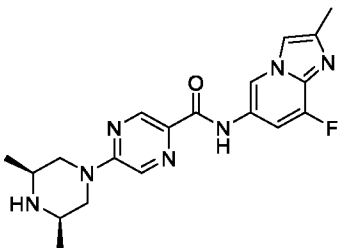
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
66		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES ⁺) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,05 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,04 (dd, J=2,0, 13,2 Гц, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,26 - 3,15 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,57 (dd, J=3,1, 12,6 Гц, 1H), 2,40 (s, 3H),

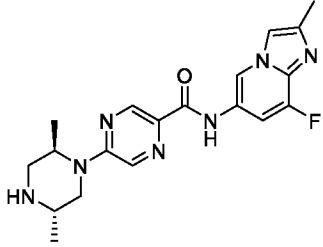
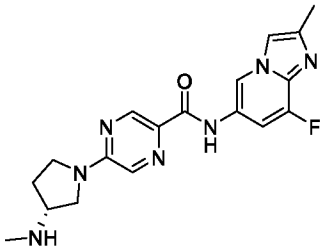
			1,26 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,10 (d, J=6,7 Гц, 3H).
67		<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)-метил- (пирролидин-3- ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 367 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,84 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,59 - 9,54 (m, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,67 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 3,62 - 3,48 (m, 3H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,45 - 2,42 (m, 9H), 2,32 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,02 (dd, J=4,8, 11,6 Гц, 1H), 1,83 - 1,82 (m, 2H).
68		<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)-2- этилпиперазин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,03 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,70 - 2,61 (m, 3H), 2,40 (s, 4H), 1,47 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 3H).
69		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6- диметилпиперазин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,39 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 4,42 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,37 - 2,34 (m, 1H), 1,06 (d, J=6,3 Гц, 6H).

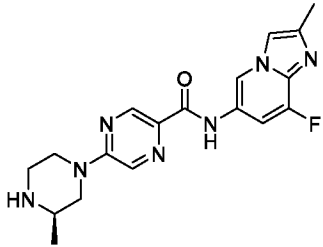
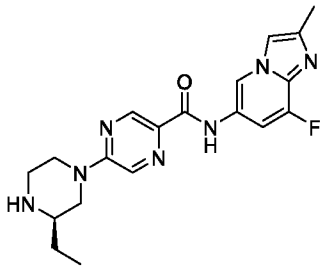
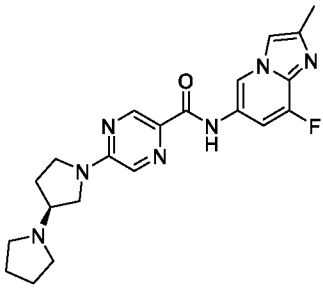
70		<i>трет</i> -бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 367 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,64 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,41 - 4,35 (m, 2H), 3,02 - 2,90 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,74 - 2,66 (m, 2H), 2,62 - 2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 4H), 1,06 (d, J=6,1 Гц, 3H).
71		(S)-1,3'-бипирролидин	ЖХ-МС (ES+) 407 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,89 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 3,87 - 3,73 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,60 (dd, J=5,9, 9,4 Гц, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,23 - 2,21 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (s, 4H).
72	 Транс-Изомеры, Энантиомер 1 + Энантиомер 2	<i>трет</i> -бутил-((3R*,4R*)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 371 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,93 мин (аналитический метод BicarbVENHC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,08 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,08 (d, J=51,3 Гц, 1H), 4,02 - 3,78 (m, 2H), 3,73 - 3,69 (m, 2H), 3,58 - 3,55 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,94 (d, J=0,9 Гц, 2H).
73		<i>трет</i> -бутил-(R)-этил(пирролидин-3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 - 9,63 (m, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,02 - 7,99 (m, 2H),

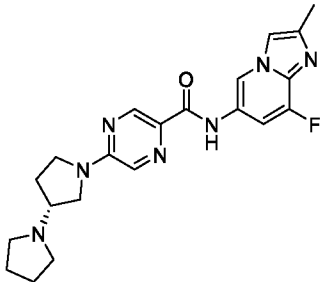
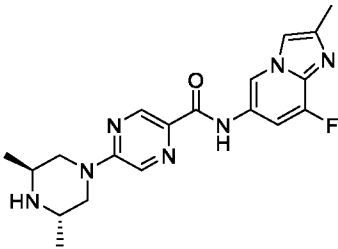
			3,72 - 3,48 (m, 3H), 3,41 - 3,41 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,13 (d, J=5,4 Гц, 1H), 1,88 - 1,88 (m, 2H), 1,04 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 3H).
74		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,64 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,81 (dd, J=3,3, 12,7 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=6,5, 12,7 Гц, 2H), 3,21 - 3,12 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов, однако реакцию сочетания проводили с применением 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин вместо 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиперазин-6-амин. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

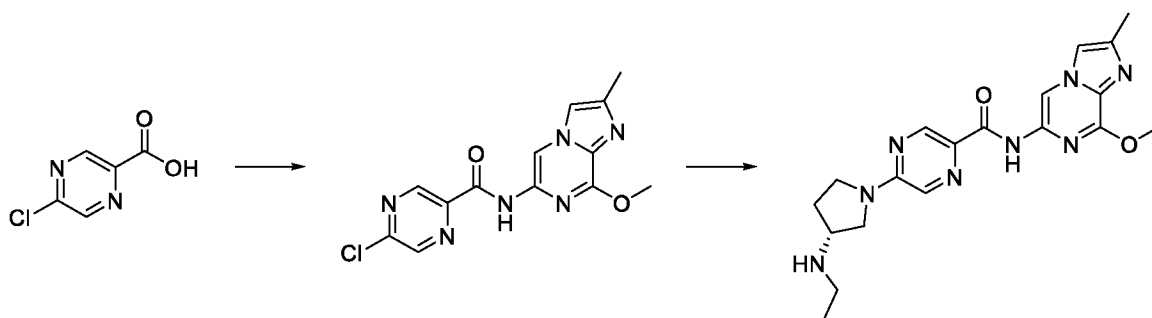
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
75		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,6 <i>R</i>)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,75 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,33

			(d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,2 Гц, 1H), 4,41 (dd, J=1,8, 12,4 Гц, 2H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,53 - 2,50 (m, 2H), 2,47 (dd, J=10,9, 13,0 Гц, 2H), 2,35 (s, 4H), 1,07 (d, J=6,1 Гц, 6H).
76		<i>трет</i> -бутил-(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)- 2,5- диметилпиперазин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)+, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,40 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,03 (dd, J=2,0, 13,2 Гц, 1H), 3,35 (dd, J=4,1, 13,9 Гц, 1H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 2,56 (dd, J=2,8, 13,3 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,7 Гц, 3H), 1,10 (d, J=6,8 Гц, 3H).
77		<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)- метил-(пирролидин- 3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)+, время удерживания 1,66 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 2,07 (m, 1H), 1,93 (s, 2H).

78		<i>трет</i>-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)+, время удерживания 1,71 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 2H), 3,06 - 2,94 (m, 2H), 2,79 - 2,71 (m, 2H), 2,62 (dd, J=10,0, 12,3 Гц, 1H), 2,43 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,10 (d, J=6,3 Гц, 3H).
79		<i>трет</i>-бутил-(R)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)+, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,35 (s, 4H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 0,96 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 3H).
80		(S)-1,3'-бипирролидин	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)+, время удерживания 3,6 мин (аналитический метод BicarbVENC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m,

			1H), 3,39 (dd, J=7,3, 10,9 Гц, 1H), 2,90 - 2,90 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 3H).
81		(R)-1,3'- бипирролидин	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)+, время удерживания 3,6 мин (аналитический метод BicarbВЕНС18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,39 (dd, J=7,3, 10,9 Гц, 1H), 2,90 - 2,90 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,18 (m, 1H), 1,99 - 1,96 (m, 2H), 1,76 - 1,70 (m, 3H).
82		трет-бутил-(2S,6S)- 2,6- диметилпиперазин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H)+, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,39 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,81 (dd, J=3,1, 12,7 Гц, 2H), 3,41 (dd, J=6,4, 12,7 Гц, 2H), 3,20 - 3,13 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,04 (d, J=6,5 Гц, 6H).

Пример 83 (R)-5-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]празин-6-ил)празин-2-карбоксамид

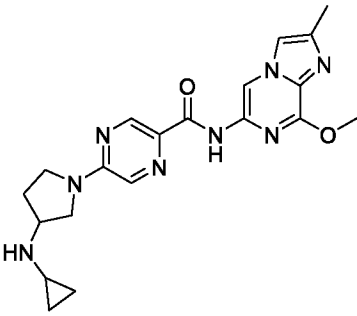
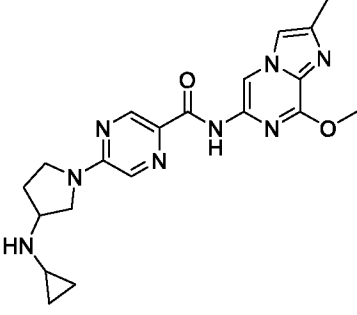


5-Хлорпиразин-2-карбоновую кислоту (246 мг, 1,55 ммоль) и дихлорметан (10 мл) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли оксалилхлорид (0,27 мл, 3,1 ммоль), после чего добавляли 1 каплю ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 21 часа и затем упаривали досуха. Добавляли Промежуточное соединение 10 (276 мг, 1,55 ммоль), дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (2 мл) и перемешивали реакцию в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха с получением 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

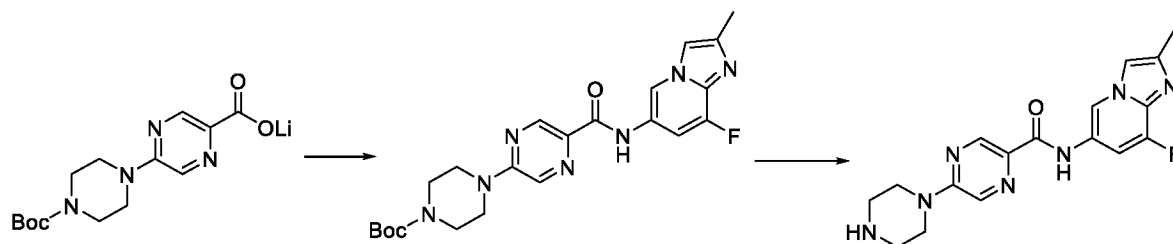
5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (125 мг, 0,28 ммоль), (*R*)-*N*-этилпирролидин-3-амин (32 мг, 0,28 ммоль), карбонат цезия (325 мг, 1 ммоль) и ДМФА (3 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 397 (M+H)⁺, время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,48 - 9,46 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,71 - 3,52 (m, 3H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,08 (m, 1H), 1,88 - 1,88 (m, 2H), 1,04 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 3H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ и подходящих аминов. Некоторые энантиомеры разделяли посредством хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные

84	 Энантиомер 1	Промежуточное соединение 12	ЖХ-МС (ES+) 409 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,01 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,74 - 3,56 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 0,44 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,31 - 0,24 (m, 2H).
85	 Энантиомер 2	Промежуточное соединение 12	ЖХ-МС (ES+) 409 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,01 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,74 - 3,56 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,15 - 2,11 (m, 2H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 0,44 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,31 - 0,24 (m, 2H).

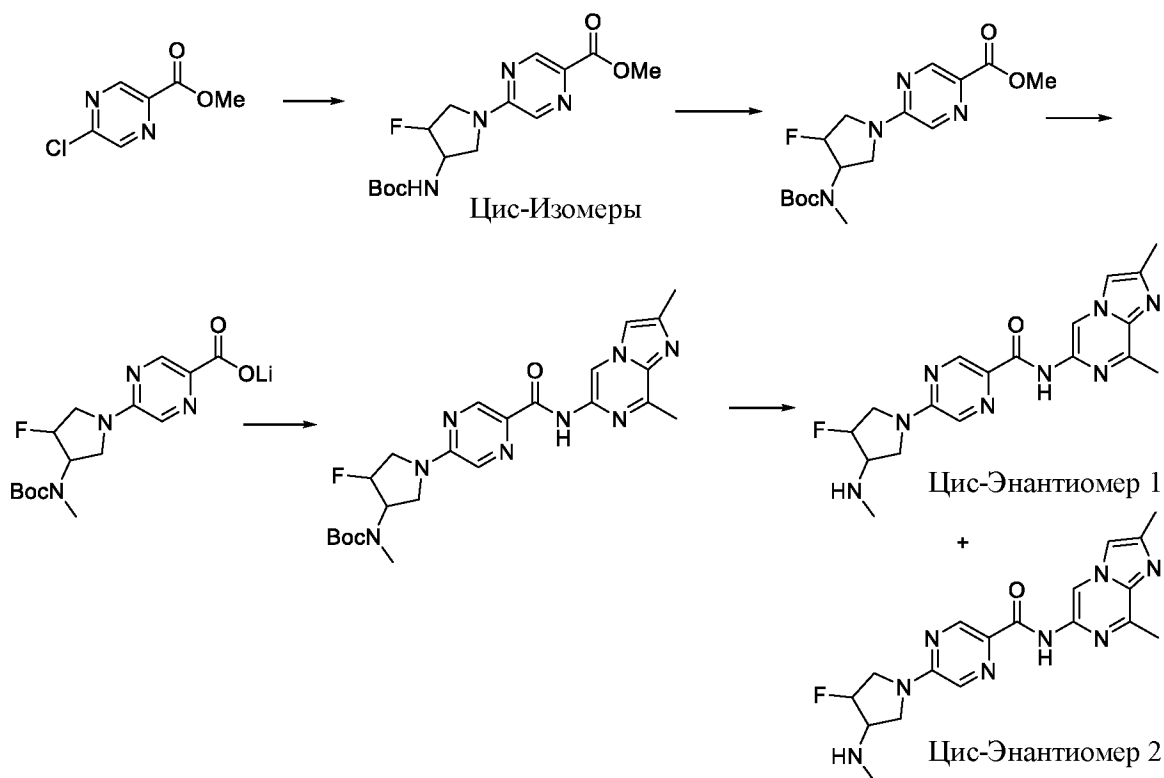
Пример 86: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 5-(4-(*tert*-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (157 мг, 0,5 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (83 мг, 0,5 ммоль), HBTU (190 мг, 0,5 ммоль), триэтиламин (0,75 мл) и ДМФА (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *tert*-бутил-4-(5-((2,8-
10 диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ES⁺) 456 (M+H).

трет-Бутил-4-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (80 мг), дихлорметан (2 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха, затем помещали в MeOH. Добавляли Na₂CO₃ и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь фильтровали, полученный фильтрат упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 356 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=5,1, 5,1 Гц, 4H), 3,41 (dd, J=5,1, 5,1 Гц, 4H), 2,35 (s, 3H).

Пример 87: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-((3*R*,4*S*)-3-фтор-4-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид
и **пример 88:** *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-((3*S*,4*R*)-3-фтор-4-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид



Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (665 мг, 3,85 ммоль), *трет*-бутил-((3*R**,4*S**)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамат (786 мг, 3,85 ммоль), карбонат цезия (1,25 г, 3,85 ммоль) и ДМФА (10 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 18 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой

(3×), соевым раствором (1×) и упаривали досуха с получением метил-5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

Метил-5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат (630 мг, 1,85 ммоль) и ДМФА (15 мл) объединяли в атмосфере азота при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли при перемешивании NaN (60% в масле, 89 мг, 2,22 ммоль) с последующим добавлением MeI (0,14 мл, 2,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 22 часов, затем разбавляли EtOAc, промывали водой (3×) и соевым раствором (1×). Органическую фазу упаривали досуха с получением метил-5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата, твердого вещества, которое применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

Метил-5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат, LiOH·H₂O (85 мг, 2,03 ммоль), метанол (20 мл) и воду (2 мл) объединяли и перемешивали при 45 °C в течение 23 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением 5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития, 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-амин (162 мг, 1 ммоль), HBTU (379 мг, 1 ммоль), триэтиламин (1 мл) и ДМФА (5 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-((3*R**,4*S**)-4-фтор-1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата, который применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-((3*R**,4*S**)-4-фтор-1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат, метанол (3 мл) и 4N HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха, растворяли в MeOH, перемешивали с Na₂CO₃ в течение 5 минут, фильтровали через картридж со смолой Isolute NH₂ и упаривали полученный фильтрат досуха. Неочищенное твердое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ, затем хиральной препаративной ВЭЖХ, после чего получали:

цис-изомер, энантиомер 1

N-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-5-((3*R*,4*S*)-3-фтор-4-

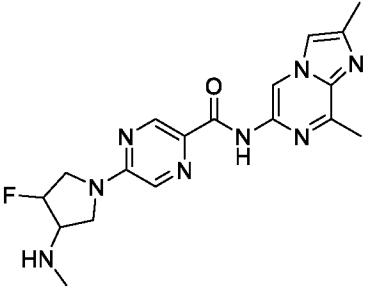
(метиламино)пирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 385 (M+H)⁺, время удерживания 1,77 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,39 (d, J=52,3 Гц, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,81 (dd, J=12,7, 39,6 Гц, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,44 - 2,39 (m, 6H), 2,01 - 2,01 (m, 1H).

цис-Изомер, энантиомер 2

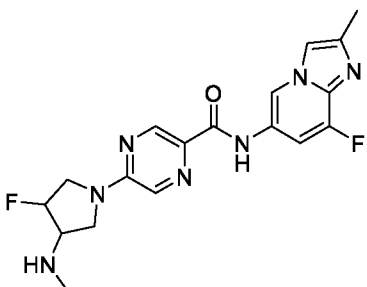
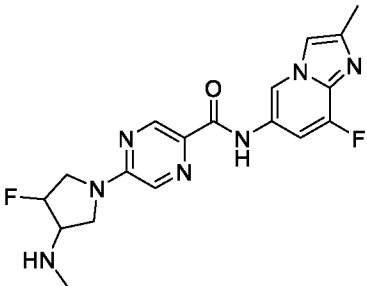
N-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3*S*,4*R*)-3-фтор-4-

(метиламино)пирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 385 (M+H)⁺, время удерживания 1,77 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,39 (d, J=52,3 Гц, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,81 (dd, J=12,7, 39,6 Гц, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,44 - 2,39 (m, 6H), 2,01 - 2,01 (m, 1H).

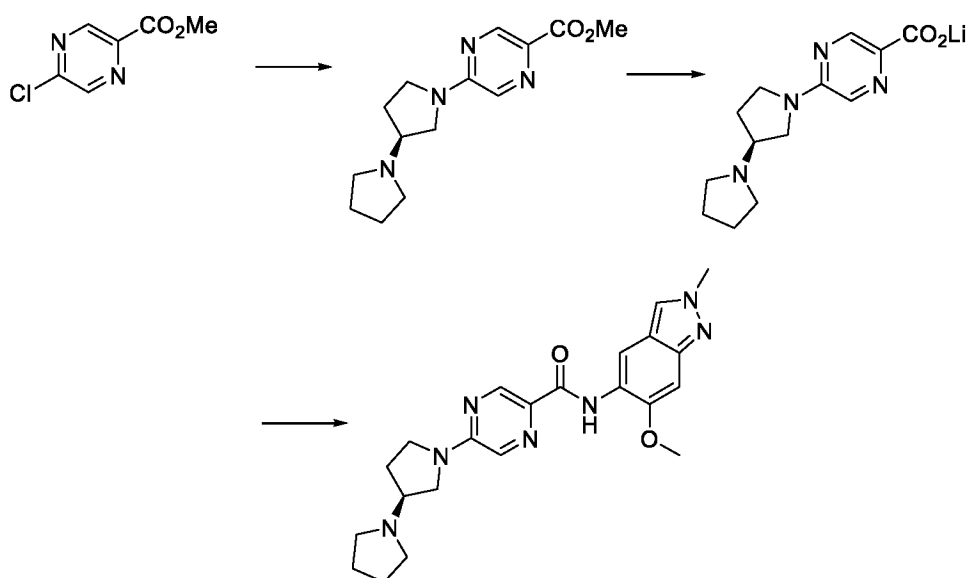
Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
89	 транс-Изомеры, энантиомер 1 и энантиомер 2	<i>трет</i>-бутил-((3<i>R</i>[*],4<i>R</i>[*])-4-фторпирролидин-3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES⁺) 385 (M+H)⁺, время удерживания 3,19 мин (аналитический метод BicarbBENC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,28 (d, J=50,6 Гц, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24 - 2,19 (m, 1H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ, используя 5-((3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат лития или 5-((3*R**,4*R**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиадин-6-амин лития. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4*N* HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Аналитические данные
90	 транс-Изомеры, энантиомер 1 и энантиомер 2	ЖХ-МС (ES+) 388,659 (M+H)⁺, время удерживания 1,71 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 5,27 (d, J=51,9 Гц, 1H), 3,90 - 3,62 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 - 2,19 (m, 1H).
91	 цис-Изомер, энантиомер 1	ЖХ-МС (ES+) 388 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ10,49 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,4, 13,0 Гц, 1H), 5,44 (d, J=54,1 Гц, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,25 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 1H).

Пример 92: (S)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)-N-(6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиазин-2-карбоксамид

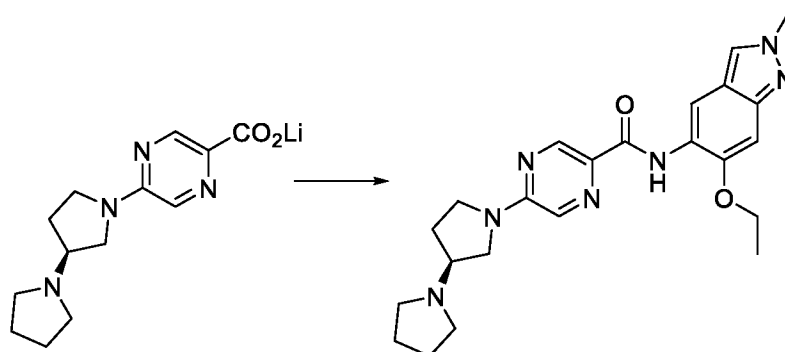


Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (473 мг, 2,74 ммоль), (*S*)-1,3'-бипирролидин (384 мг, 2,74 ммоль), карбонат цезия (1,14 г, 3,5 ммоль) и ДМФА (10 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали для удаления солей цезия, промывая EtOAc. Объединенный органический фильтрат упаривали досуха с получением метил-(*S*)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиазин-2-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

Метил-(*S*)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиазин-2-карбоксилат, LiOH·H₂O (126 мг, 3 ммоль), MeOH (50 мл) и воду (5 мл) объединяли и нагревали до 45 °С в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением (*S*)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиазин-2-карбоксилата лития, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

(*S*)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиазин-2-карбоксилат лития (161 мг, 0,6 ммоль), Промежуточное соединение 4 (106 мг, 0,6 ммоль), HBTU (228 мг, 0,6 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 422 (M+H)⁺, время удерживания 2,45 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 2H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (dd, J=6,9, 11,8 Гц, 1H), 2,89 - 2,89 (m, 1H), 2,56 (d, J=3,6 Гц, 4H), 2,20 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 1,97 (m, 1H), 1,73 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H).

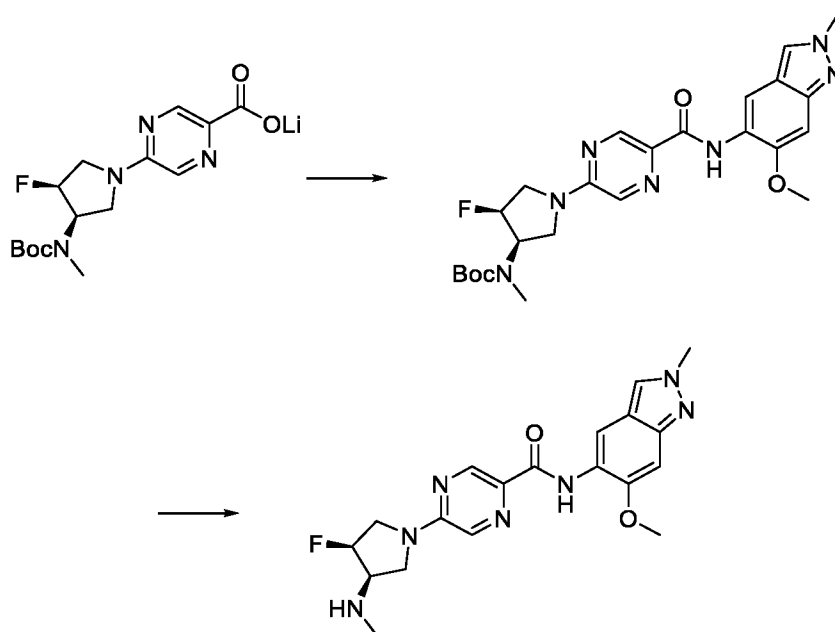
Пример 93: (*S*)-5-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)-*N*-(6-этокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



(*S*)-5-([1,3'-Бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (95 мг, 0,36 ммоль),

- 5 Промежуточное соединение 3 (69 мг, 0,36 ммоль), HBTU (137 мг, 0,36 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (2,5 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES⁺) 436,5 (M+H)⁺, время удерживания 2,6 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)
- 10 δ10,14 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,22 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,20 (s, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 2H), 1,96 (dd, J=3,6, 8,2 Гц, 2H), 1,75 - 1,69 (m, 4H), 1,51 - 1,46 (m, 3H).

- 15 **Пример 94:** 5-((3*S**,4*R**)-3-фтор-4-(метиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид

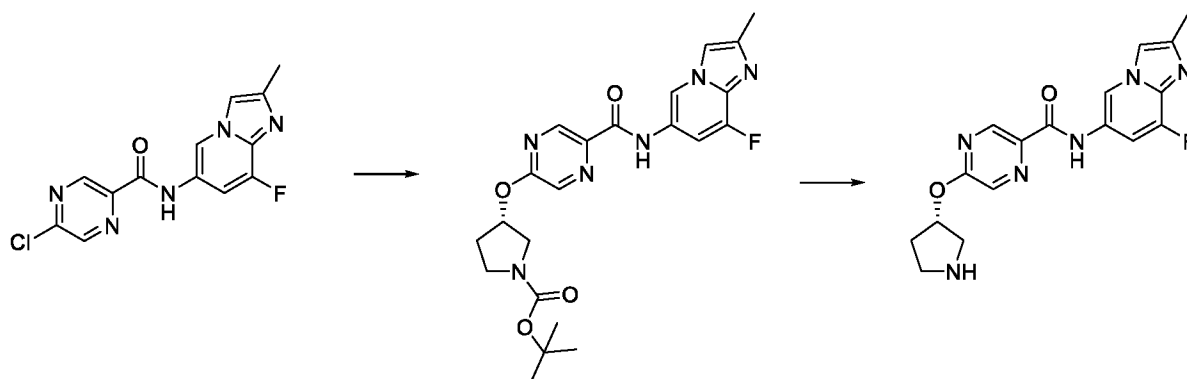


5-((3R*,4S*)-3-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-фторпирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (187 мг, 0,54 ммоль), Промежуточное соединение 4 (106 мг, 0,6 ммоль), HBTU (228 мг, 0,6 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем
5 реакцию смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-((3R*,4S*)-4-фтор-1-(5-((6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата, который применяли без дополнительной очистки.

С *трет*-бутил-((3R*,4S*)-4-фтор-1-(5-((6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата снимали защиту путем
10 применения общего способа С (снятие Вос-защиты с помощью HCl) с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 400 (M+H)+, время удерживания 2,3 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ10,07 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,39 (d, J=55,2 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,04 - 3,70 (m, 4H), 3,20 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H).

15

Пример 95: (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-карбоксамид



трет-Бутил-(S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (100 мг, 0,53 ммоль) в
20 ДМФА (2 мл) добавляли к суспензии NaH (32 мг, 0,801 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли
Способ L Вос-защита
Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикarbonат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 M)
объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16
25 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ М Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

5 **Способ N** 1,3-Диполярное присоединение

Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

10 Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

15 Лактам (1 экв.), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

20 **Способ Q** Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество 25 очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

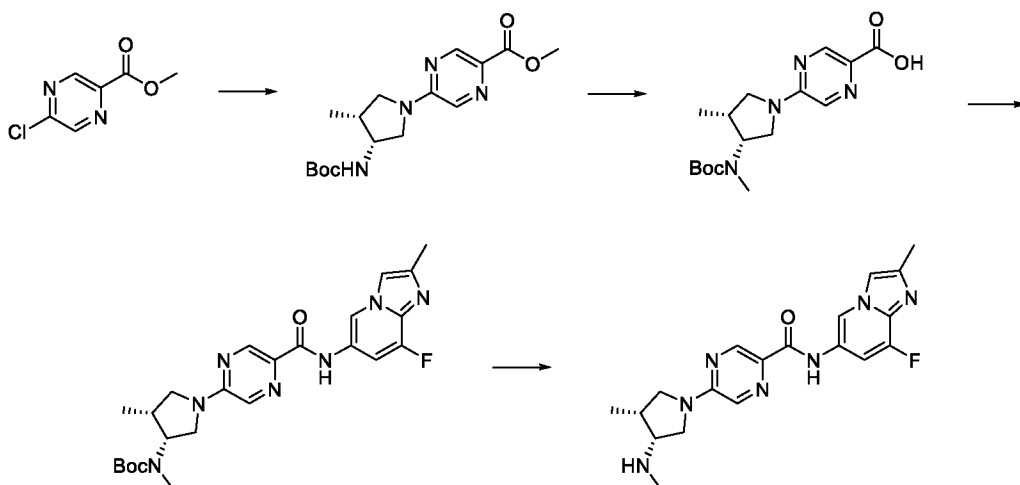
30 **Промежуточное соединение 1** (163 мг, 0,534 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 90 °С в течение 5,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между дихлорметаном и водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (×2) и объединенный органический раствор высушивали с помощью MgSO₄ и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. МС (ES⁺) 457 35 (M+H).

трет-Бутил-(S)-3-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (63 мг, 0,14 ммоль), метанол (1 мл) и 4N HCl в диоксане (0,35 мл, 1,38 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали неочищенное вещество с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 357 (M+H)⁺, время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 5,50 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,68 - 3,52 (m, 1H), 3,15 (dd, J=5,2, 12,5 Гц, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,87 (m, 1H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
96		<i>трет</i> -бутил-(R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 357 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,66 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,38 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 5,53 - 5,47 (m, 1H), 3,14 (dd, J=5,4, 12,5 Гц, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H).

Пример 97 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3*R*,4*R*)-3-метил-4-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксаид



tert-Бутил-((3*R*,4*R*)-4-метилпирролидин-3-ил)карбамат (251 мг, 1,25 ммоль) и метил-5-хлорпирозин-2-карбоксилат (216 мг, 1,25 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и нагревали реакционную смесь до 100°C в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через целит. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением метил-5-((3*R*,4*R*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоксилата. МС (ES⁺) 337 (M+H).

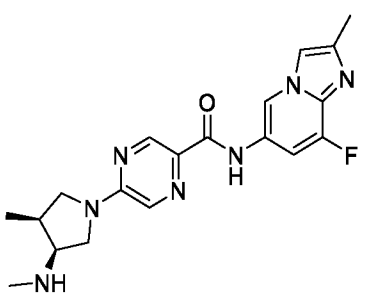
Метил-5-((3*R*,4*R*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоксилат (344 мг, 1,02 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли гидрид натрия/60% в минеральном масле (45 мг, 1,12 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 15 минут. Добавляли метилйодид (145 мг, 1,02 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 3 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал исходное вещество. Добавляли дополнительное количество гидрида натрия/60% в минеральном масле (45 мг, 1,12 ммоль) с последующим добавлением метилйодида (145 мг, 1,02 ммоль) и перемешивали реакцию в течение дополнительных 18 часов. Добавляли воду (1 мл), а затем гидроксид натрия (82 мг, 1,04 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли с помощью 1M HCl до pH=5 и экстрагировали водную фазу посредством EtOAc ×3. Высушивали органическую фазу (MgSO₄) и удаляли растворитель в вакууме с получением 5-((3*R*,4*R*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоновой кислоты. МС (ES⁺) 337 (M+H).

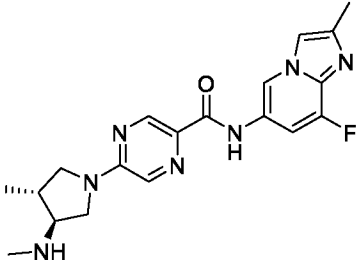
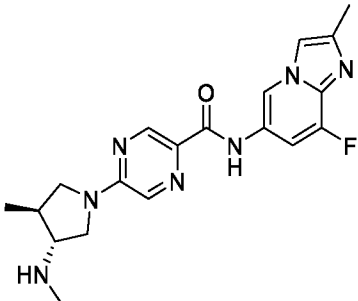
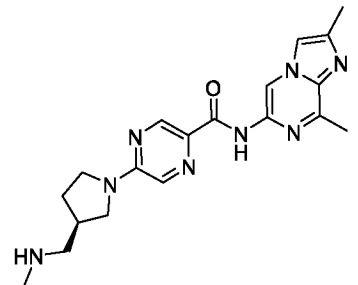
5-((3*R*,4*R*)-3-((*tert*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)-4-метилпирролидин-1-ил)пирозин-2-карбоновую кислоту (343 мг, 1,02 ммоль) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (168 мг, 1,02 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл). Добавляли HBTU (426 мг, 1,12 ммоль) и триметиламин (0,5 мл) и перемешивали реакцию при комнатной

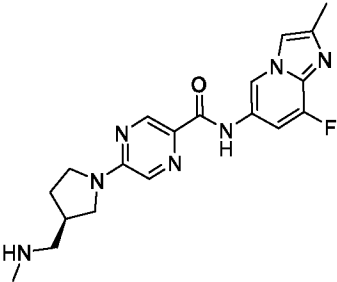
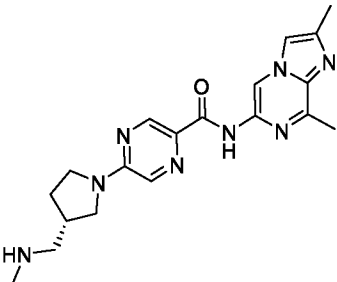
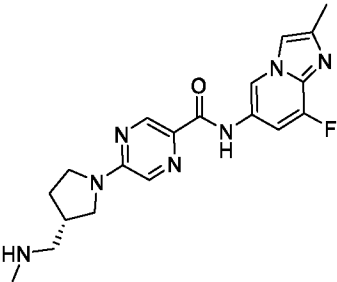
температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, получали *трет*-бутил-((3*R*,4*R*)-1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)(метил)карбамат. МС (ES⁺) 484 (M+H).

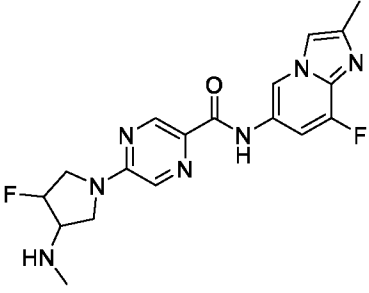
трет-Бутил-((3*R*,4*R*)-1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)(метил)карбамат (610 мг, 1,02 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (10 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством SCX с применением 5 г картриджа SCX (предварительно кондиционированного с помощью MeOH) путем элюирования смесью 1:1 MeOH/ДХМ (2 объема колонки), затем с применением 2,3 М NH₃/MeOH (3 объема колонки). Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением остатка. После дополнительной очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 384,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,26-3,08 (m, 3H), 2,32 (m, 6H), 1,02 (d, J=5,9 Гц, 3H) NH, скрытый под пиком ДМСО.

Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры, используя в качестве исходных веществ метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат и указанный амин. Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
98		(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> ,4-диметилпирролидин-3-амин	ЖХ-МС (ES ⁺) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,70 - 3,42 (m, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,20 (s,

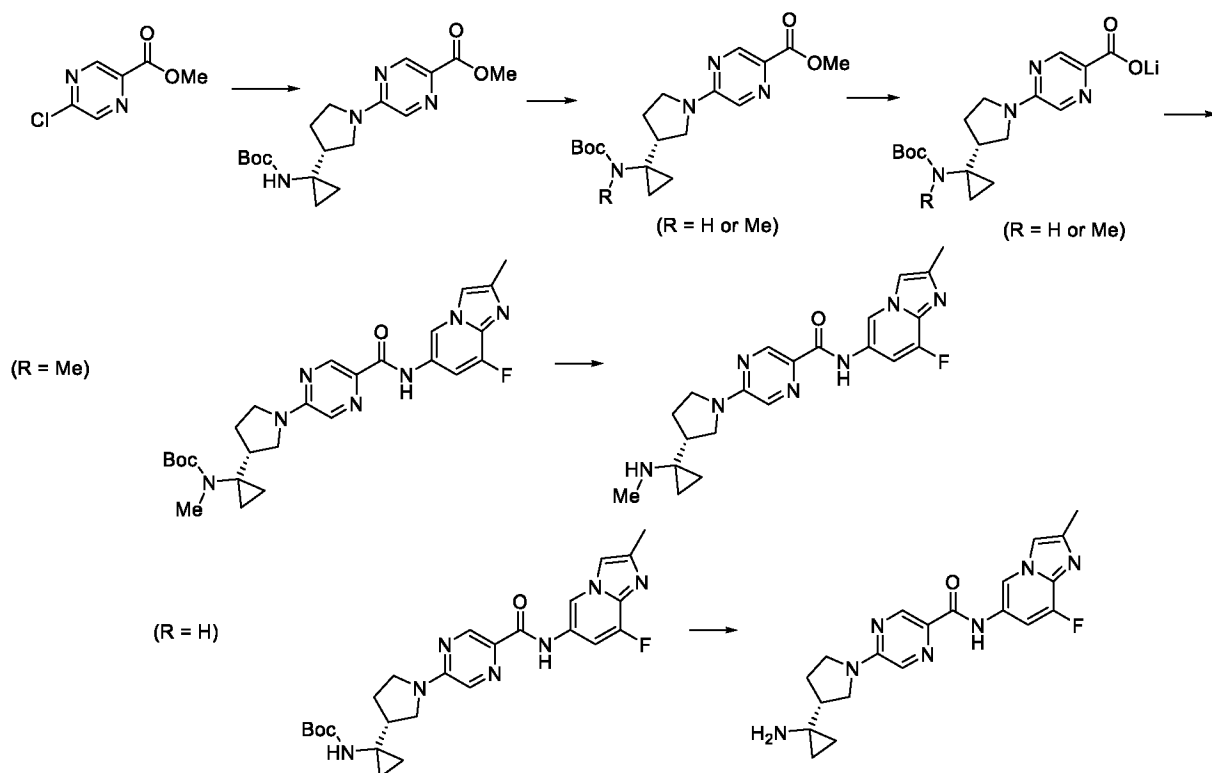
			1H), 2,51 (s, 1H), 2,35 - 2,33 (m, 6H), 1,80 (s, 1H), 1,02 (d, J=6,8 Гц, 3H).
99		(3 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)- <i>N</i> ,4- диметилпирролидин- 3-амин	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,4, 13,0 Гц, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 2H), 3,24 (dd, J=6,6, 10,9 Гц, 1H), 2,93 - 2,90 (m, 1H), 2,40 - 2,38 (m, 6H), 2,23 - 2,20 (m, 1H), 1,12 (d, J=6,8 Гц, 3H).
100		(3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)- <i>N</i> ,4- диметилпирролидин- 3-амин	ЖХ-МС (ES+) 384,2 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,2 Гц, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 2H), 3,30 (dd, J=5,6, 11,2 Гц, 1H), 3,19 (dd, J=6,5, 10,8 Гц, 1H), 2,88 - 2,85 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,21 - 2,18 (m, 1H), 1,96 - 1,96 (m, 1H), 1,08 (d, J=6,8 Гц, 3H).
101		<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 381 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО и D ₂ O) δ 8,94 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,51 (s, 0H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H),

			1,68 - 1,61 (m, 1H).
102		<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 384,7 (M+H)⁺, время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО и D₂O) δ8,94 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,63 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=1,4, 12,5 Гц, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,44 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 3,14 (dd, J=7,9, 10,8 Гц, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,29 (d, J=19,3 Гц, 6H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 1,74 - 1,64 (m, 1H).
103		<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 381,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ8,96 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 3,67 - 3,63 (m, 1H), 3,59 - 3,56 (m, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 3,12 - 3,07 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,45 - 2,41 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 - 2,11 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H).
104		<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)- (пирролидин-3- илметил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 384,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,68 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ8,98 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,44 (d, J=12,5 Гц, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,16 (dd, J=8,1, 10,5 Гц, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 - 2,10 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 1H).

105	 цис-Изомер, энантиомер 1 + энантиомер 2	<i>трет</i>-бутил-((3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-4-фторпирролидин-3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 388 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,81 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,4, 13,0 Гц, 1H), 5,44 (d, J=54,1 Гц, 1H), 4,09 - 3,96 (m, 2H), 3,91 - 3,78 (m, 1H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,25 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 1H).

Пример 106: (*R*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-(метиламино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

и **пример 107:** (*R*)-5-(3-(1-аминоциклопропил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилат (191 мг, 1,1 ммоль), *трет*-бутил-(*R*)-(1-(пирролидин-3-ил)циклопропил)карбамат (250 мг, 1,1 ммоль), карбонат цезия (487 мг, 1,5 ммоль) и ДМФА (4 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 23 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3×), соевым раствором (1×) и упаривали

досуха с получением метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

5 Метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат (341 мг, 0,91 ммоль) и ДМФА (10 мл) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли NaH (60% в масле, 45 мг, 1,13 ммоль) с последующим добавлением MeI (0,07 мл, 1,13 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 10 дней. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (3×), солевым раствором (1×), высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха
10 с получением смеси метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата и метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата, которую применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

15 Смесь метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата и метил-(*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (169 мг), LiOH·H₂O (19 мг, 0,45 ммоль), метанол (15 мл) и воду (2 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 45 °C в
20 течение 18 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением смеси (*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития и (*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития, которую применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки.

25 Смесь (*R*)-5-(3-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития и (*R*)-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития, 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (74 мг, 0,45 ммоль), НВТУ (171 мг, 0,45 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (2 мл)
30 объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ, после чего получали:

трет-бутил-(*R*)-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропил)(метил)карбамат, который применяли без дополнительной очистки.

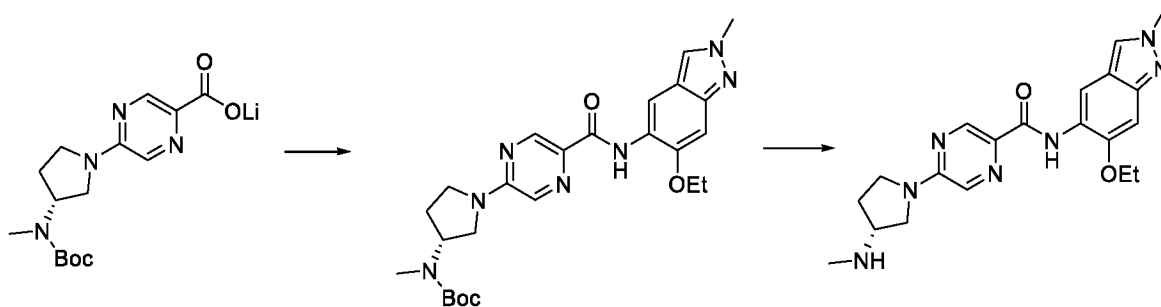
трет-бутил-*(R)*-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропил)карбамат, который применяли без дополнительной очистки.

трет-Бутил-*(R)*-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропил)(метил)карбамат (65,1 мг), метанол (3 мл) и 4N HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *(R)*-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-(метиламино)циклопропил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-

карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,0 Гц, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,42 (m, 1H), 3,13 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,00 (s, 1H), 1,65 (s, 1H), 0,51 (s, 4H).

трет-Бутил-*(R)*-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)циклопропил)карбамат (41,9 мг), метанол (3 мл) и 4N HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *(R)*-5-(3-(1-аминоциклопропил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,50 - 3,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,09 (d, J=8,3 Гц, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,93 (d, J=9,8 Гц, 1H), 0,49 (d, J=6,4 Гц, 4H).

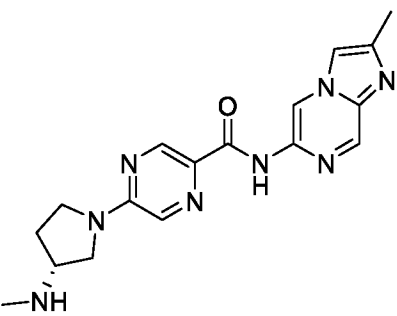
Пример 108: *(R)*-*N*-(6-этокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



Промежуточное соединение 3 (0,32 ммоль), (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат лития (100 мг, 0,32 ммоль), НВТУ (137 мг, 0,36 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (2,5 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем
 5 реакцию смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((6-этокси-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата в виде твердого вещества белого цвета с желтоватым оттенком, которое применяли без дополнительной очистки.

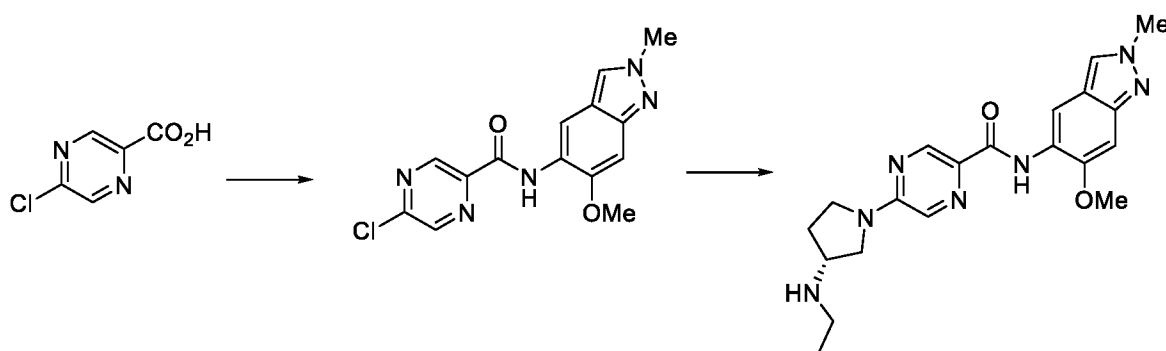
трет-Бутил-(*R*)-(1-(5-((6-этокси-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-
 10 ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат, метанол (3 мл) и 4N HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакцию смесь упаривали досуха, после чего помещали в MeOH и перемешивали над карбонатом натрия в течение 5 минут, затем фильтровали через картридж с смолой Isolute NH₂. Фильтрат упаривали досуха с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-
 15 МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 2,5 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,18 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,27 (q, J=7,0 Гц, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,73 - 3,60 (m, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H), 2,38 - 2,34 (m, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,94 - 1,91 (m, 2H), 1,53 (dd, J=6,9, 6,9 Гц, 3H).

20 Дополнительные аналоги получали с применением Способ Н (реакция сочетания с применением TCFH), используя в качестве исходных веществ (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту и указанный амин. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в
 25 диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
109		2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиазин-6-амин	ЖХ-МС (ES ⁺) 353 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1H), 9,31 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,08

			(d, J=4,6 Гц, 2H), 3,78 - 3,53 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,04 (s, 1H).

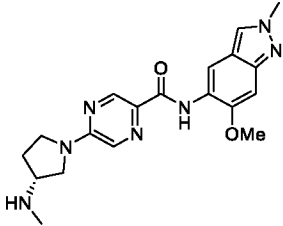
Пример 110: (*R*)-5-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



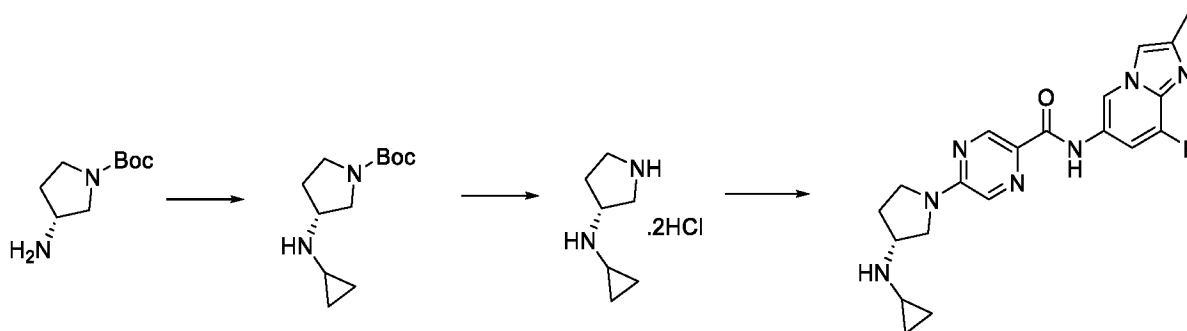
5 5-Хлорпиразин-2-карбоновую кислоту (159 мг, 1 ммоль) и дихлорметан (10 мл) объединяли в атмосфере азота. Добавляли оксалилхлорид (0,17 мл, 2 ммоль), после чего добавляли ДМФА (1 капля). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли Промежуточное соединение 4 (1,08 ммоль), дихлорметан (20 мл) и триэтиламин (2 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением 5-хлор-*N*-(6-метокси-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид, который применяли в неочищенном виде без дополнительной очистки. МС (ES⁺) 318/320 (M+H).

15 5-Хлор-*N*-(6-метокси-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,25 ммоль), (*R*)-*N*-этилпирролидин-3-амин (28 мг, 0,25 ммоль), Cs₂CO₃ (325 мг, 1 ммоль) и ДМФА (2 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали реакционную смесь посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 2,36 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,05 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,04 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,71 - 3,52 (m, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,63 - 2,58 (m, 2H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,81 (m, 2H), 1,04 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
111		<i>tert</i> -бутил-(<i>R</i>)-метил-(пирролидин-3-ил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,1 мин (аналитический метод BicarbBENC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,06 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,70 - 3,55 (m, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,92 (m, 1H).

Пример 112: (*R*)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



(*R*)-(+)-1-Вос-3-аминопирролидин (400 мг, 2,15 ммоль) и (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,48 мл, 2,37 ммоль) объединяли в MeOH (30 мл). Добавляли NaBH₃CN (162 мг, 2,58 ммоль), после чего добавляли AcOH (0,2 мл). Затем реакционную смесь нагревали до 55 °С в течение 16 часов. Далее реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха с получением *tert*-бутил-(*R*)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

трет-Бутил-(*R*)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-карбоксилат (455 мг, 2 ммоль), MeOH (15 мл) и 4N HCl в диоксане (15 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением (*R*)-*N*-циклопропилпирролидин-3-амин·2HCl, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

(*R*)-*N*-Циклопропилпирролидин-3-амин·2HCl (500 мг), Способ L Вос- защита

Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 M) объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ M Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 M) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 M) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 M) и перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 M) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

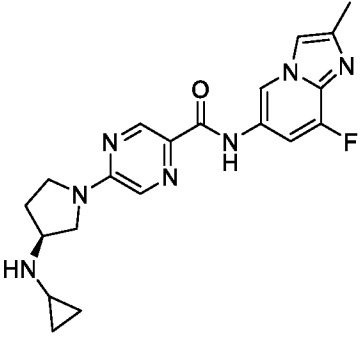
Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и

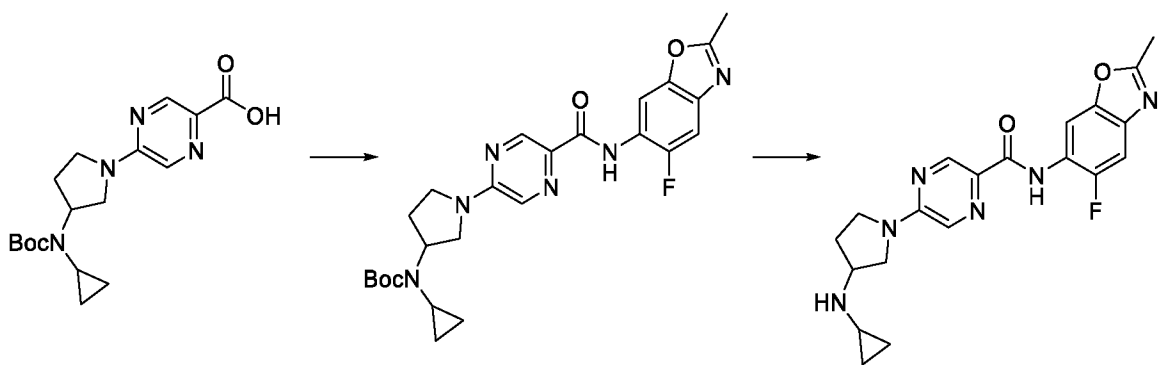
насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

- 5 **Промежуточное соединение 1** (400 мг, 1,3 ммоль), карбонат цезия (1,63 г, 5 ммоль) и ДМФА (7 мл) объединяли и нагревали до 100 °С в течение 20 часов. Затем отфильтровывали соли цезия и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,75 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ
- 10 10,44 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,53 (m, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,99 (m, 1H), 0,45 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,33 - 0,25 (m, 2H).

- Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из
- 15 коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
113		(S)-1-Вос-3-аминопирролидин	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,75 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,53 (m, 4H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 1,99 - 1,99 (m, 1H), 0,45 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,33 - 0,25 (m, 2H).

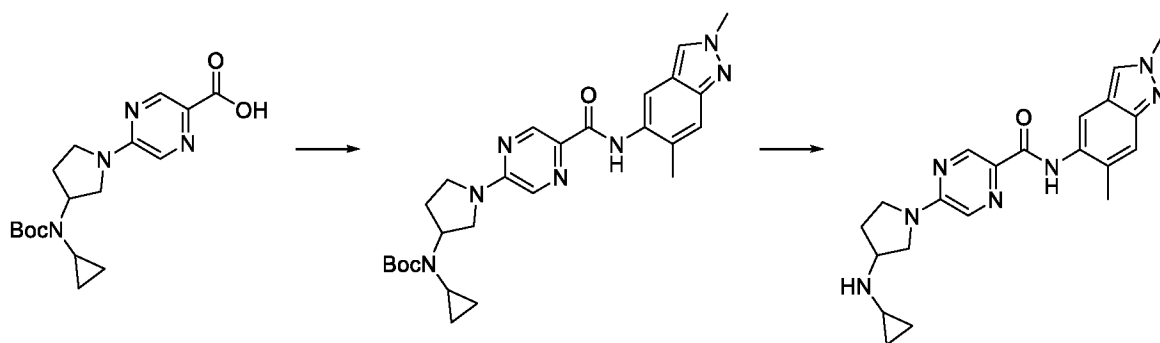
- Пример 114** 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-N-(5-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиазин-2-карбоксаид (энантиомер 1 + энантиомер 2)
- 20



Согласно способу Н при применении 5-(3-((*tert*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (126 мг, 0,361 ммоль, 1 экв.) и 5-фтор-2-метилбензо[*d*]оксазол-6-амин (60 мг, 0,361 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2,0 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и твердую фазу отфильтровывали и промывали смесью 1:1 MeCN/H₂O. Твердое вещество очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования 0-10% EtOAc в циклогексане. Объединяли фракции, содержащие требуемое вещество, и удаляли растворитель в вакууме с получением *tert*-бутилциклопропил(1-(5-((5-фтор-2-метилбензо[*d*]оксазол-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 497 (M+H)⁺.

Согласно Способ Е Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ при применении *tert*-бутилциклопропил-(1-(5-((5-фтор-2-метилбензо[*d*]оксазол-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (26 мг, 0,0511 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и наносили остаток на 2 г картридж SCX при элюировании с применением 2 колоночных объемов метанола, затем 3 колоночных объемов 2 М метанольного аммиака. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(5-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 397 (M+H)⁺, время удерживания 4,57 мин (аналитический метод VicarbВЕНС18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, J=6,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,74 - 3,50 (m, 4H), 3,45 (s, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,96 (s, 1H), 0,43 (d, J=6,7 Гц, 2H), 0,32 - 0,23 (m, 2H).

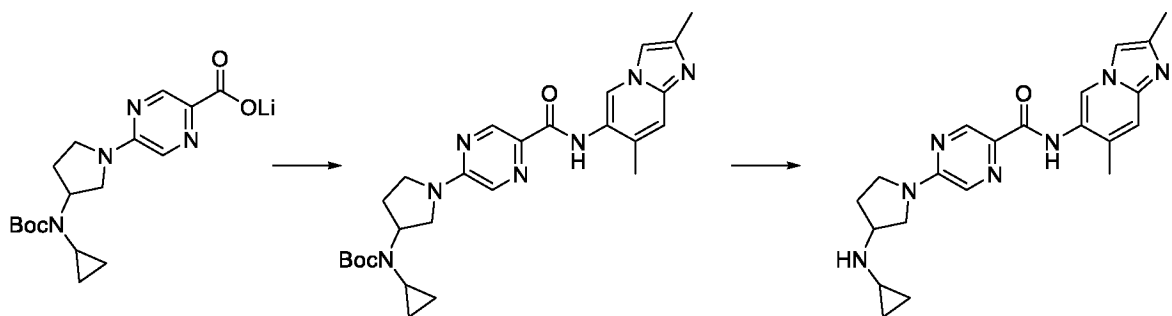
Пример 115 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(2,6-диметилиндазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)



Согласно способу Н при применении 5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоновой кислоты (140 мг, 0,403 ммоль, 1 экв.) и 2,6-диметил-2*H*-индазол-5-амин (65 мг, 0,403 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2,0 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью 1:1 MeCN/H₂O с получением неочищенного *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((2,6-диметил-2-*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата, который далее использовали без дополнительной очистки.

10 Согласно Способ Е Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ с помощью ТФУ при применении *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((2,6-диметил-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (36 мг, 0,0732 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и наносили остаток на 2 г картридж SCX при элюировании с применением 2 колоночных объемов метанола, затем 3 колоночных
15 объемов 2 М метанольного аммиака. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(2,6-диметилиндазол-5-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 392 (M+H)⁺, время удерживания 2,38 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,74 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,77 - 3,55 (m, 4H), 3,51 - 3,45 (m, 1H),
20 2,43 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,99 (m, 1H), 0,48 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,36 - 0,28 (m, 2H).

Пример 116 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(2,7-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)



Согласно

способу

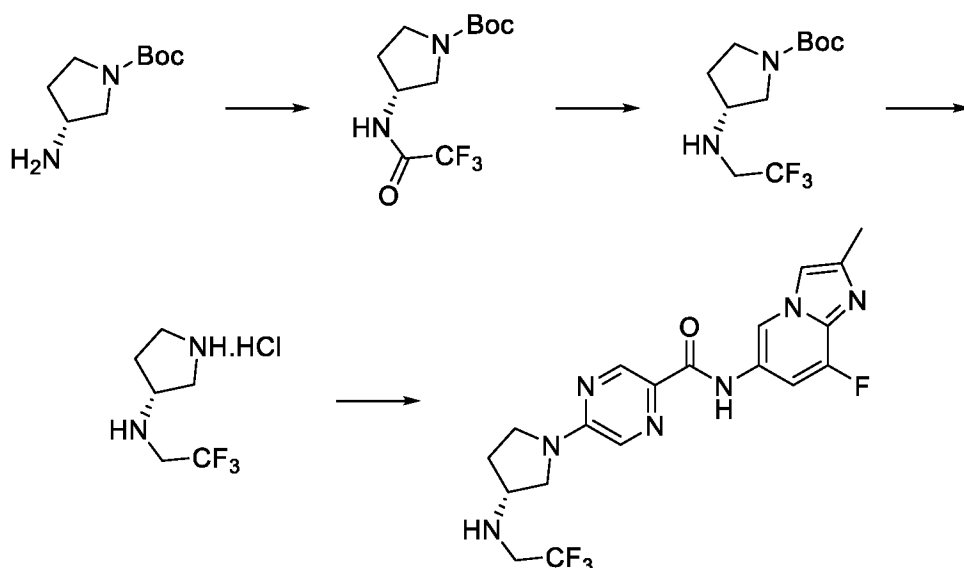
Н,

5-(3-((*трет*-

бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (97 мг, 0,273 ммоль) подвергали реакции с 2,7-диметилимидазо[1,2-*α*]пиридин-6-амином (44 мг, 0,273 ммоль) в ДМФА (2,0 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью 1:1 MeCN/H₂O и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((2,7-диметилимидазо[1,2-*α*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 492 (M+H)⁺.

Согласно способу Е, *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((2,7-диметилимидазо[1,2-*α*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (9,4 мг, 0,020 ммоль) обрабатывали с помощью ТФУ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и наносили остаток на 2 г картридж SCX при элюировании с применением 2 колоночных объемов метанола, затем 3 колоночных объемов 2 М метанольного аммиака. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES⁺) 392 (M+H)⁺, время удерживания 3,95 мин (аналитический метод BicarbVENHC18) ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 3,76 - 3,45 (m, 4H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 2,31 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,29 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,26 - 2,12 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 0,47 - 0,44 (m, 2H), 0,35 - 0,31 (m, 2H).

Пример 117 (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*α*]пиридин-6-ил)-5-(3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



трет-Бутил-(*R*)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (1,0 г, 5,37 ммоль) и этилтрифторацетат (2,29 г, 16,1 ммоль) перемешивали в этаноле (20 мл) при 60 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха применяли и неочищенный *трет*-бутил-(*R*)-3-(2,2,2-трифторацетидамо)пирролидин-1-карбоксилат на следующей стадии. ЖХ-МС (ES⁺) 283 (M+H)⁺.

При перемешивании к раствору *трет*-бутил-(*R*)-3-(2,2,2-трифторацетидамо)пирролидин-1-карбоксилата (5,37 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли боран·ТГФ (21,5 мл, 1 М, 21,5 ммоль). После добавления смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (20 мл), после чего нагревали до 60 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали и экстрагировали полученный водный раствор с помощью EtOAc (2 × 30 мл). Органическую фазу собирали, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент, ДХМ в ДХМ/MeOH/7 М NH₃ в MeOH [89:10:1]) получали *трет*-бутил-(*R*)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат. ЖХ-МС (ES⁺) 213 (M+H)⁺.

трет-Бутил-(*R*)-3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (600 мг, 3,29 ммоль) и HCl в диоксане (4 М, 4 мл, 16 ммоль) перемешивали в MeOH (10 мл) в течение 17 часов. Смесь концентрировали досуха и применяли неочищенный (*R*)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-амин·HCl на следующей стадии.

При перемешивании к раствору Способ L Вос-защита Ариламин (1 экв), ди-трет-бутидикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 М) объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали

солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ М Образование соли аминопиридиния

5 Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

10 Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

15 Лактам (1 экв.), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

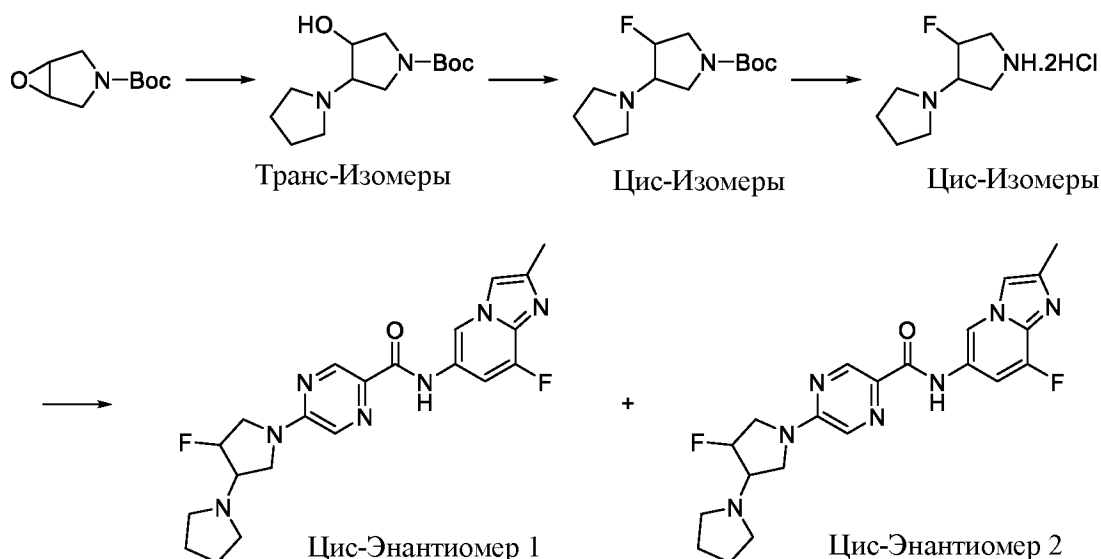
Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

25 Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

30 **Промежуточное соединение 1** (100 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли (*R*)-*N*-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-амин·HCl (87 мг, 0,36 ммоль) и Cs₂CO₃ (533 мг, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при 100°С в течение 17 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EtOAc (10 мл) и водой (10 мл). Органические вещества отделяли от водной фазы, которую дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл). Объединенные органические фазы промывали

водой (3 × 30 мл), высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали досуха. После очистки с применением препаративной ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 438 (M+H)⁺, время удерживания 2,64 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,90 (t, J=8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,68 - 3,49 (m, 4H), 3,41 - 3,21 (m, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 2,01 - 1,85 (m, 1H), 1 протон, заслоненный пиком воды.

Пример 118 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3'*S*,4'*R*)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид
и **пример 119** *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3'*R*,4'*S*)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид



трет-Бутил-6-окса-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат (1,25 г, 6,75 ммоль), пирролидин (6,816 г, 95,84 ммоль) и воду (12 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 50 °C в течение 5 дней. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные органические фазы высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха на силикагеле, который очищали с помощью флэш-хроматографии путем элюирования с помощью 1% NH₄OH/10% MeOH/CH₂Cl₂ с получением *трет*-бутил-(3'*R**,4' *R**)-4'-гидрокси-[1,3'-бипирролидин]-1'-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

трет-Бутил-(3'*R**,4'*R**)-4'-гидрокси-[1,3'-бипирролидин]-1'-карбоксилат (200 мг, 0,78 ммоль), дихлорметан (10 мл) и Deoxy-fluor® (дезоксифтор) (50% в ТГФ) (0,32 мл, 0,86 ммоль) объединяли в атмосфере азота при комнатной температуре и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные органические фазы высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(3'*R**,4'*S**)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

трет-Бутил-(3'*R**,4'*S**)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-карбоксилат, метанол (3 мл) и 4N HCl в диоксане (3 мл) объединяли и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха с получением (3'*R**,4'*S**)-4'-фтор-1,3'-бипирролидина·2HCl, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3'*R**,4'*S**)-4'-Фтор-1,3'-бипирролидин·2HCl, Способ L Вос-защита
Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 М) объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ М Образование соли аминопиридиния

Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.) растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи.

Способ O Декарбоксилирование в присутствии HBr

Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °C в течение 4 часов.

Способ P Pd-катализируемое амидирование

Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантофос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до

100 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на силикагеле.

Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии

5 формальдегида

Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество
10 очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

Промежуточное соединение 1 (200 мг, 0,65 ммоль), карбонат цезия (800 мг, 2,45 ммоль) и ДМФА (4 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100
15 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с последующим применением хиральной препаративной ВЭЖХ, после чего получали:

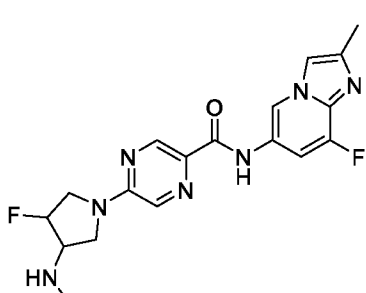
Пример 118, цис-изомер, энантиомер 1

20 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3'*S*,4'*R*)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 5,47 (td, J=1,9, 51,0 Гц, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 4H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m,
25 4H), 2,35 (s, 3H), 1,71 (dd, J=4,5, 4,5 Гц, 4H).

пример 119, цис-изомер, энантиомер 2

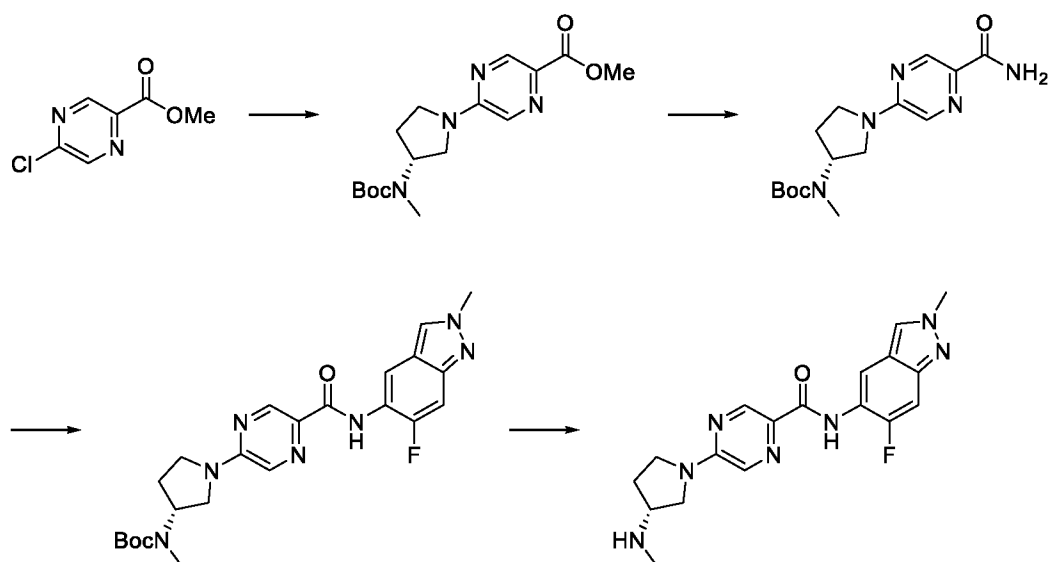
N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((3'*R*,4'*S*)-4'-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,82 мин
30 (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 5,47 (td, J=1,9, 51,0 Гц, 1H), 3,97 - 3,78 (m, 4H), 3,20 - 3,15 (m, 1H), 2,66 - 2,59 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,71 (dd, J=4,5, 4,5 Гц, 4H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ и подходящих аминов. Некоторые энантиомеры разделяли посредством хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
120	 цис-Изомер, энантиомер 1	Этиламин	ЖХ-МС (ES+) 402 (M+H)⁺, время удерживания 3,17 мин (аналитический метод ViscarbBEHC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,55 (m, 1H), 5,35 (d, J=54,6 Гц, 1H), 4,06 - 3,90 (m, 2H), 3,89 - 3,71 (m, 1H), 3,63 - 3,46 (m, 1H), 3,21 (t, J=10,4 Гц, 1H), 2,79 - 2,62 (m, 2H), 2,35 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,08 (t, J=7,2 Гц, 3H).

5

Пример 121 (R)-N-(6-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид



Смесь *tert*-бутил-(R)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата (400 мг, 2,0 ммоль), метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилата (350 мг, 2,0 ммоль), Cs₂CO₃ (976 мг, 3,0 ммоль) и ДМФА (6 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке до 110 °С в течение 17 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором и концентрировали органические вещества в вакууме с получением

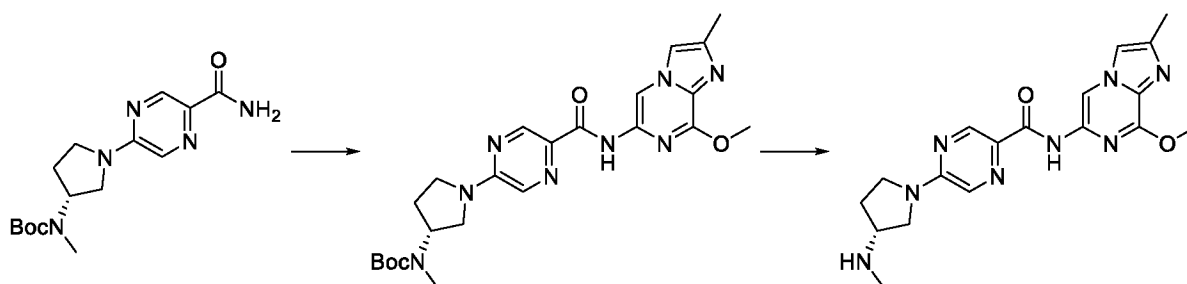
метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата.

Смесь метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (671 мг) и аммиака в метаноле (4N, 20 мл) нагревали до 90 °C в течение 19 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата.

Согласно Способ F, *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (308 мг, 0,96 ммоль) и 5-бром-6-фтор-2-метил-2*H*-индазол (229 мг, 1,0 ммоль) подвергали реакции сочетания. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((6-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата.

Согласно Способ E, *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((6-фтор-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (78 мг, 0,17 ммоль) обрабатывали с помощью ТФУ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток помещали в MeOH и перемешивали с Na₂CO₃ в течение 5 минут, фильтровали и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES⁺) 370 (M+H)⁺, время удерживания 2,37 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,82 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,49 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,51 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,69 - 3,56 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,17 - 2,04 (m, 1H), 1,99 - 1,80 (m, 2H).

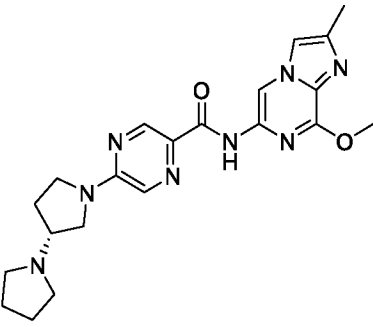
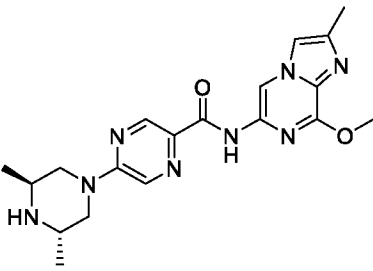
Пример 122 (*R*)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксаимид



Согласно Способ F, *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (150 мг, 0,47 ммоль) и Промежуточное соединение 17 (119 мг, 0,49 ммоль) подвергали реакции сочетания. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата.

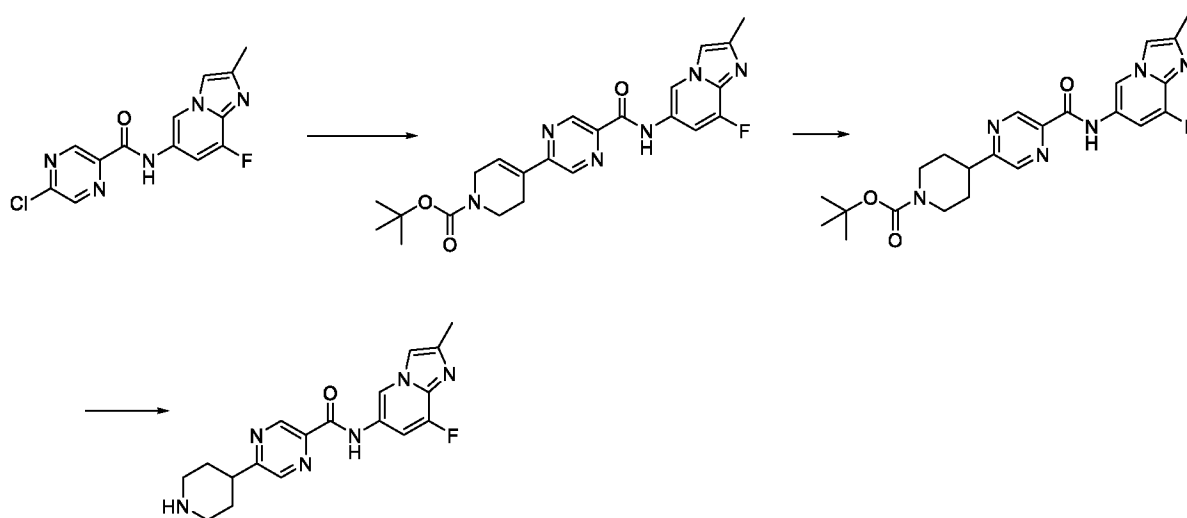
Согласно Способ Е, *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (24 мг, 0,050 ммоль) обрабатывали с помощью ТФУ. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, после чего остаток помещали в MeOH и перемешивали с Na₂CO₃ в течение 5 минут, фильтровали и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 383 (M+H)⁺, время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,47 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,65 - 3,54 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,94 - 1,94 (m, 2H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
123		(<i>R</i>)-1,3'- бипирролидин; дигидрохлорид	ЖХ-МС (ES+) 423 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,98 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,77 (1H, s), 8,66 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,88 (1H, d, J=1,3 Гц), 7,61 (1H, d, J=0,8 Гц), 4,05 (3H, s), 3,84 - 3,68 (2H, m), 3,50 - 3,40 (1H, m), 3,36 - 3,29 (1H, m), 2,96 - 2,86 (1H, m), 2,65 - 2,53 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,28 - 2,18 (1H, m), 2,00 - 1,90 (1H, m), 1,81 - 1,73 (4H, m).
124		<i>трет</i> -бутил- (2 <i>S</i> ,6 <i>S</i>)-2,6- диметилпипераз ин-1- карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 397 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,02 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,48 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,95 (s, 1H),

			6,64 - 6,63 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

Пример 125: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 К раствору Способ L Вос-защита
 Ариламин (1 экв), ди-трет-бутилдикарбонат (1,3 экв) и EtOAc (0,298 М)
 объединяли и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16
 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Водную фазу
 промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали
 10 солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением
 фаз) и концентрировали в вакууме.

Способ М Образование соли аминопиридиния

15 Замещенный пиридин (1 экв.) растворяли в ДМФА (0,13 М) и добавляли *O*-(2,4-
 динитрофенил)гидроксиламин (1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 16 часов.

Способ N 1,3-Диполярное присоединение

Соль аминопиридиния (1 экв.), этил-2-бутиноат (1,1 экв.), K₂CO₃ (1,5 экв.)
 растворяли в ДМФА (0,088 М) и перемешивали реакционную смесь при комнатной
 температуре в течение ночи.

Способ О Декарбоксилирование в присутствии HBr

Сложный эфир (1 экв.) растворяли в 48 % масс. водной бромистоводородной кислоте (0,2 М) и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 4 часов.

Способ Р Pd-катализируемое амидирование

5 Лактам (1 экв), гетероарилхлорид (1 экв) и Cs₂CO₃ (1,5 экв) суспендировали в диоксане (0,2 М) и продували смесь с помощью N₂ в течение 10 минут. Затем добавляли Pd₂(dba)₃ (0,2 экв.), ксантфос (0,2 экв.), пробирку герметично закрывали и нагревали до 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь упаривали досуха, загружали на силикагель в ДХМ/MeOH и очищали с помощью хроматографии на
10 силикагеле.

Способ Q Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида

Амин (1 экв.), формальдегид (37% раствор, 50 экв.), метанол (1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (2 экв.) (1,5 экв.) объединяли и перемешивали полученную
15 смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали и упаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью ахиральной СФХ (сверхкритическая флюидная хроматография) или препаративной ВЭЖХ.

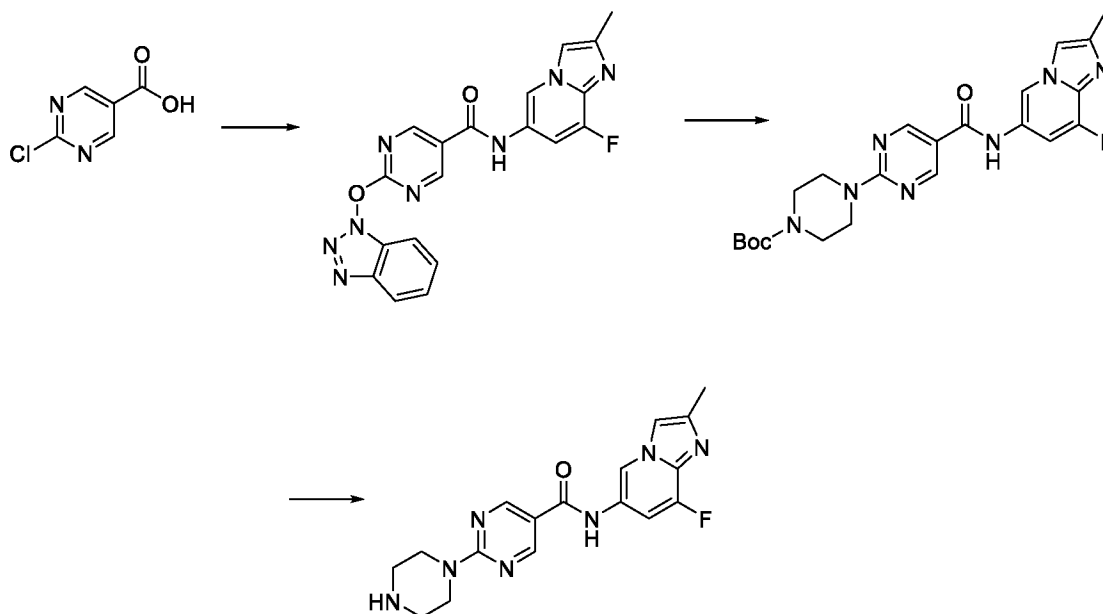
20 **Промежуточное соединение 1** (200 мг, 0,65 ммоль) в диоксане (15 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат натрия (500 мг, 4,71 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (202 мг, 0,65 ммоль). Добавляли дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (20 мг, 0,03 ммоль) и реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 22 часов.
25 Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, после чего получали *трет*-бутил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат. МС (ES+) 453 (M+H).

30 Раствор *трет*-бутил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилата (150 мг, 0,33 ммоль) в этилацетате (15 мл) гидрогенизовали с применением реактора H-cube и картриджа, содержащего 20% Pd(OH)₂/C, в режиме рециркуляции при 1 мл/мин, 40 °С, 40 бар в течение 6 часов, после чего анализ методом ЖХ-МС показал почти полное
35 превращение. Растворитель удаляли в вакууме с получением *трет*-бутил-4-(5-((8-фтор-2-

метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получали с применением общего способа Е и следующих количеств: *трет*-бутил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата, ДХМ (3 мл) и ТФУ (1 мл). Реакционную смесь упаривали досуха, помещали в MeOH, обрабатывали с помощью Na₂CO₃ и затем фильтровали. После очистки посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ с последующим применением ахиральной СФХ получали *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(пиперидин-4-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 355,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,61 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ10,92 - 10,90 (m, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 2H), 8,76 (s, 1H), 7,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=2,0, 12,9 Гц, 1H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 2,63 (dd, J=10,5, 12,0 Гц, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,70 (dq, J=3,9, 12,2 Гц, 2H).

Пример 126: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамида



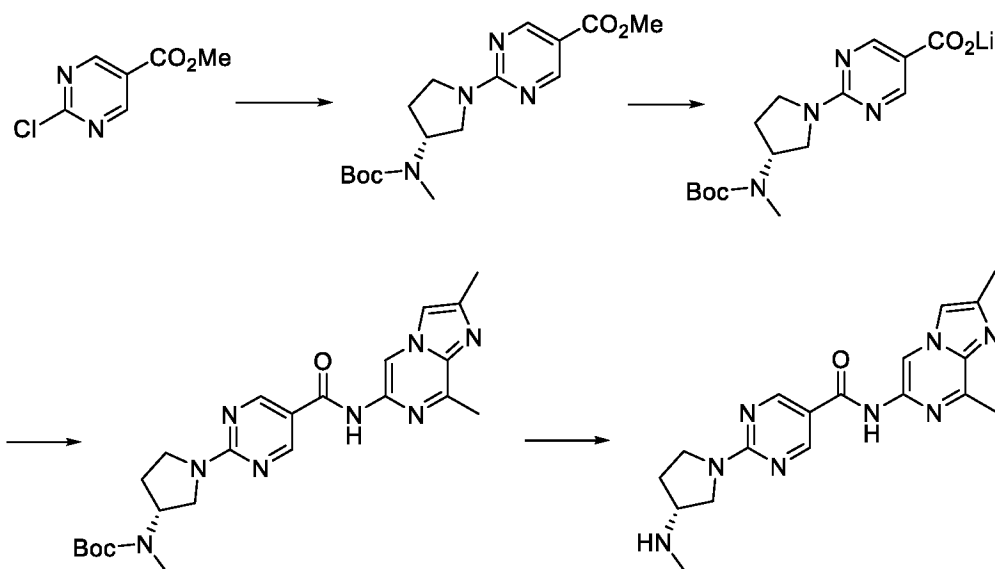
2-Хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (159 мг, 1 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин·2HCl (238 мг, 1 ммоль), HBTU (379 мг, 1 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (4 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-((1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамида. МС (ES⁺) 405 (M+H).

2-((1*H*-Бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)окси)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамида (113 мг, 0,28 ммоль), *N*-Вос-пиперазин (52 мг,

0,28 ммоль), Cs₂CO₃ (162 мг, 0,5 ммоль) и ДМФА (4 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата. МС (ES⁺) 456 (M+H).

трет-Бутил-4-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (27,5 мг), дихлорметан (2 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха, затем помещали в MeOH. Добавляли Na₂CO₃ и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 356 (M+H)⁺, время удерживания 1,61 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,22 - 10,21 (m, 1H), 9,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,4, 12,7 Гц, 1H), 3,81 - 3,77 (m, 4H), 2,76 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H), 2,45 (s, 1H), 2,35 (s, 3H).

Пример 127: (R)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-2-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Метил-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (345 мг, 2 ммоль), *трет*-бутил-(R)-метил(пирролидин-3-ил)карбамат (400 мг, 2 ммоль), Cs₂CO₃ (975 мг, 3 ммоль) и ДМФА (10 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (×4), солевым раствором (×1) и упаривали досуха с получением метил-

(*R*)-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата. МС (ES+) 337 (M+H).

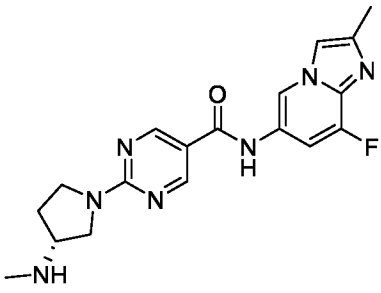
Метил-(*R*)-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат (400 мг, 1,19 ммоль), LiOH·H₂O (55 мг, 1,3 ммоль), MeOH (20 мл) и воду (2 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 50 °C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением (*R*)-2-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилата лития, который применяли в неочищенном виде в следующей реакции. МС (ES+) 323 (M+H).

(*R*)-2-(3-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксилат лития (200 мг, 0,62 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-амин (100 мг, 0,62 ммоль), HBTU (235 мг, 0,62 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. МС (ES+) 467 (M+H).

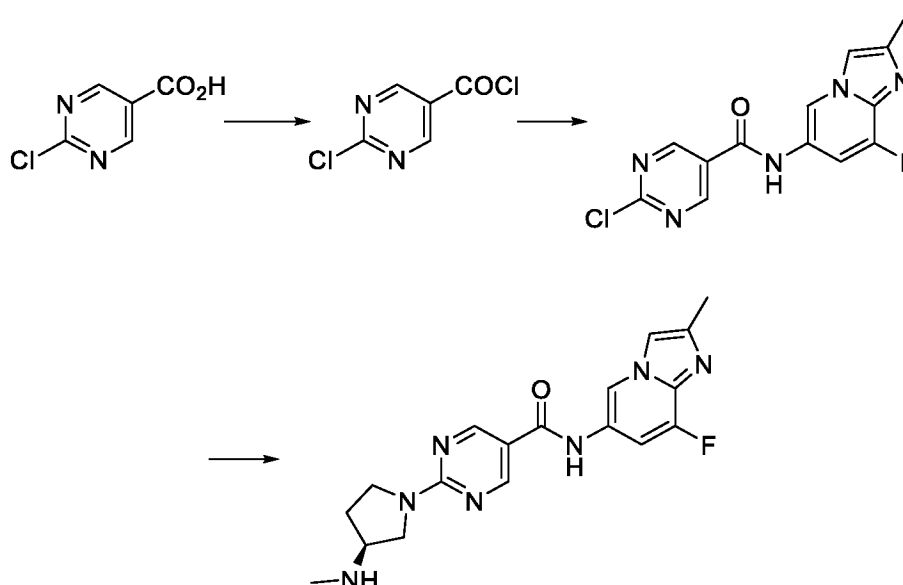
трет-Бутил-(*R*)-(1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил)пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (49 мг), дихлорметан (3 мл) и ТФУ (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха, после чего помещали в MeOH. Добавляли Na₂CO₃ и перемешивали в течение 5 минут. Затем реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 367 (M+H)⁺, время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,40 (dd, J=4,2, 11,7 Гц, 1H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ, используя коммерчески доступные или синтезированные амины.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные

128		8-фтор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-амин	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)⁺, время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,16 (s, 1H), 9,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 2H), 7,91 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,7, 12,9 Гц, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 3H), 3,41 (dd, J=4,1, 11,7 Гц, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 2,35 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,89 - 1,80 (m, 1H).

Пример 128: (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид

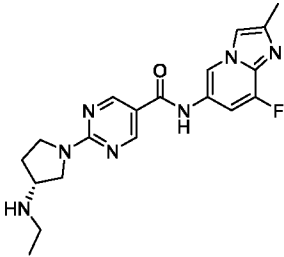
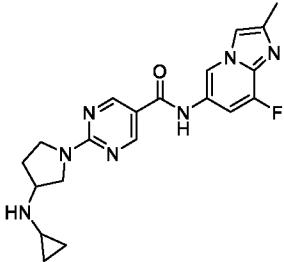


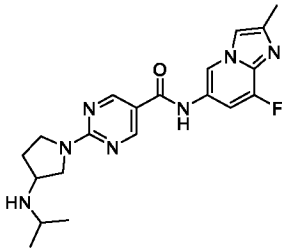
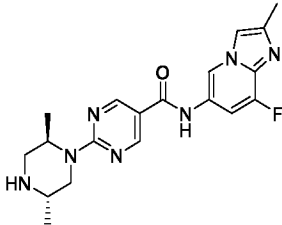
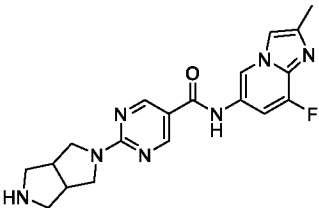
5 2-Хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (500 мг, 3,15 ммоль) и дихлорметан (10 мл) объединяли в атмосфере азота. Добавляли оксалилхлорид (0,55 мл, 6,3 ммоль) с последующим добавлением ДМФА (1 капля). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали досуха. Добавляли 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (750 мг, 3,15 ммоль),
10 дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (3 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов. Затем реакцию упаривали досуха с получением 2-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид, который применяли в неочищенном виде в следующей реакции. МС (ES⁺) 306/308 (M+H).

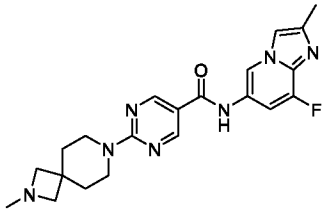
2-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид
15 (150 мг, 0,23 ммоль), (*S*)-*N*-метилпирролидин-3-амин (23 мг, 0,23 ммоль), Cs₂CO₃ (325 мг,

1 ммоль) и ДМФА (2 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали реакционную смесь посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)⁺, время удерживания 1,61 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,95 (s, 1H), 8,94 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,84 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,5, 12,7 Гц, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 3H), 3,42 (dd, J=4,6, 11,7 Гц, 1H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,37 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,24 - 2,08 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H).

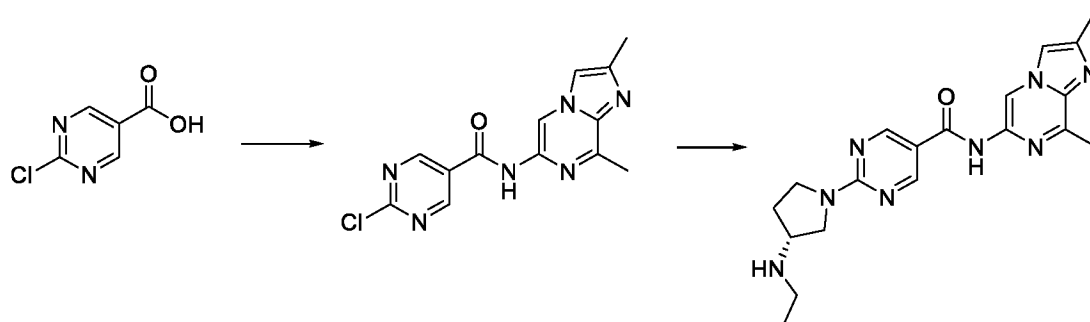
Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. В некоторых случаях применяли Вос-защищенные амины, в этом случае Вос-группу удаляли в конце последовательности стадий синтеза, используя 4N HCl в диоксане (общий способ С) или ТФУ/ДХМ (общий способ Е). Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ. Некоторые энантиомеры разделяли с применением хиральной СФХ, в этом случае хиральность была задана произвольно.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
129		(R)-N-этилпирролидин-3-амин	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,63 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,17 - 10,16 (m, 1H), 9,05 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,73 - 3,54 (m, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H), 1,04 (t, J=7,1 Гц, 3H).
130	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	Промежуточное соединение 12	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,7 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,98 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,73 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=1,6, 12,0 Гц, 1H), 3,95 - 3,78 (m, 2H), 3,70 -

			3,51 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 0,57 - 0,54 (m, 2H), 0,45 - 0,41 (m, 2H).
131	 Энантиомер 1 + Энантиомер 2	Промежуточное соединение 5	ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,98 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,90 (s, 2H), 7,73 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,25 (dd, J=1,6, 12,0 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=6,7, 11,5 Гц, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,38 (dd, J=6,8, 11,5 Гц, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,16 (dd, J=4,3, 6,3 Гц, 6H).
132		<i>tert</i> -бутил-(2S,5R)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 384 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,77 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,20 - 10,19 (m, 1H), 9,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,91 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,7, 12,9 Гц, 1H), 4,86 - 4,80 (m, 1H), 4,48 (d, J=9,8 Гц, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,08 (d, J=5,6 Гц, 3H).
133		<i>tert</i> -бутилгексагидропироло[3,4- <i>c</i>]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 395 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,04 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 - 10,16 (m, 1H), 9,05 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 7,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,4, 13,1 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=7,8, 12,0 Гц, 2H), 3,44 (dd, J=3,5, 12,0 Гц, 2H), 2,96 - 2,85 (m,

			4H), 2,67 (dd, J=2,5, 10,7 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).
134		2-метил-2,7- дiazаспиро[3.5]нона н	Соль муравьиной кислоты. ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,71 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 10,23 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, J=2 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=1,2, 12,4 Гц, 1H), 3,67-3,52 (m, 4H), 3,50 (d, J=11,2 Гц, 2H), 2,59-2,41 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 2H), 1,82-1,72 (m, 2H).

Пример 135 (R)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пирозин-6-ил)-2-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид

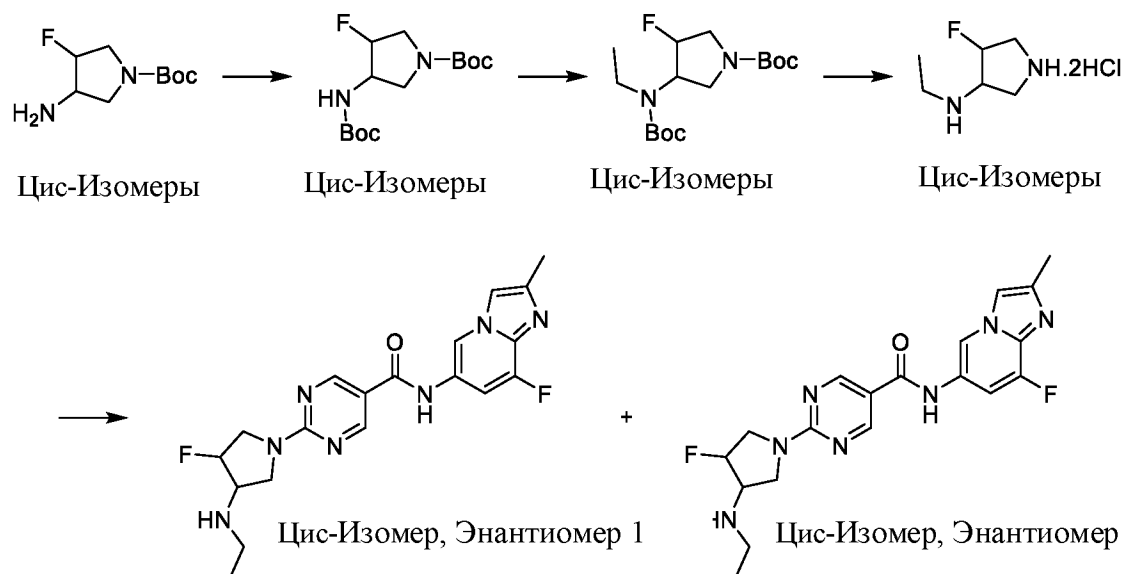


- 5 2-Хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (317 мг, 2 ммоль) и дихлорметан (5 мл) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли оксалилхлорид (0,35 мл, 4 ммоль), после чего добавляли 1 каплю ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 21 часа и затем упаривали досуха. Добавляли 2,8-диметилимидазо[1,2-a]пирозин-6-амин (324 мг, 2 ммоль), дихлорметан (30 мл) и триэтиламин (2 мл) и перемешивали реакцию в течение 2 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением 2-хлор-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пирозин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.
- 10

2-Хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид (156 мг, 0,5 ммоль), (*R*)-*N*-этилпирролидин-3-амин (57 мг, 0,5 ммоль), карбонат цезия (325 мг, 1 ммоль) и ДМФА (3 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 381 (M+H)⁺, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 3H), 3,40 - 3,36 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,04 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

Пример 136 2-((3*S*,4*R*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид и

Пример 137 2-((3*R*,4*S*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид



цис-трет-Бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (2,17 г, 10,64 ммоль), дихлорметан (40 мл), триэтиламин (2 мл) и ди-*трет*-бутилдекарбонат (2,55 г, 11,7 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат и ДМФА (20 мл) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота.

Добавляли NaN (60% в масле, 511 мг, 12,77 ммоль), после чего добавляли EtI (1 мл, 12,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней, затем разбавляли EtOAc, промывали водой (4×), солевым раствором (1×) и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)-4-фторпирролидин-1-

5 карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)-4-

фторпирролидин-1-карбоксилат, метанол (15 мл) и 4*N* HCl в диоксане (15 мл) объединяли и перемешивали в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с
10 получением (3*R**,4*S**)-*N*-этил-4-фторпирролидин-3-амин·2HCl, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3*R**,4*S**)-*N*-Этил-4-фторпирролидин-3-амин·2HCl (133 мг, 0,65 ммоль), 2-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксаимид (200 мг, 0,65 ммоль), карбонат цезия (487 мг, 1,5 ммоль) и ДМФА (3 мл) объединяли в герметично
15 закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 20 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, удаляли соли цезия путем фильтрации и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с последующим применением хиральной препаративной ВЭЖХ, после чего получали:

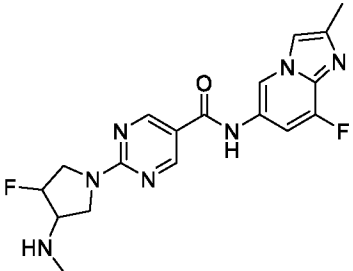
цис-изомер, энантиомер 1

20 2-((3*S*,4*R*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксаимид. ЖХ-МС (ES+) 402,3 (M+H)⁺, время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,92 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=1,7, 12,6 Гц, 1H), 5,30 (td, J=3,1, 54,4 Гц, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (ddt, J=3,0, 18,3,
25 20,3 Гц, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,7, 10,7 Гц, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 - 2,05 (m, 1H), 1,08 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

цис-изомер, энантиомер 2

30 2-((3*R*,4*S*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксаимид. ЖХ-МС (ES+) 402 (M+H)⁺, время удерживания 1,62 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,92 (d, J=4,0 Гц, 2H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=1,7, 12,6 Гц, 1H), 5,30 (td, J=3,1, 54,4 Гц, 1H), 4,05 - 3,89 (m, 2H), 3,78 (ddt, J=3,0, 18,3,
20,3 Гц, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,20 (dd, J=10,7, 10,7 Гц, 1H), 2,77 - 2,59 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 - 2,05 (m, 1H), 1,08 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

35 Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
138	 цис-Изомер, энантиомер 1 + энантиомер 2	(3 <i>R</i> *,4 <i>S</i> *)-N-метил-4-фторпирролидин-3-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 388 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,59 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,24 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,93 - 8,91 (m, 2H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,29 (dd, J=1,8, 12,6 Гц, 1H), 5,35 (td, J=3,0, 54,2 Гц, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 3H), 3,34 (s, 2H), 3,36 - 3,16 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Примеры 140-141

Примеры 140-141 осуществляли в соответствии со следующим указанием:

- 5 Если не указано иное, реагенты и растворители применяли в том виде, в каком их получали от коммерческих поставщиков. Все реакции в неводной среде проводили в атмосфере сухого азота (если не указано иное). Спектры протонного ядерного магнитного резонанса получали на спектрометре Bruker AVANCE 300 при 300 МГц, на спектрометре Bruker AVANCE 500 при 500 МГц или на спектрометре Bruker ASCISE 500 при 500 МГц.
- 10 Спектры приведены в ppm (δ) и константы взаимодействия, значения *J*, приведены в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта для протонного ядерного магнитного резонанса использовали тетраметилсилан. Масс-спектры и результаты анализов методом ЖХ-МС получали с применением прибора Waters Acquity SQD (ИЭР (ионизация электрораспылением), СВЭЖХ-МС) или прибора Shimadzu 2020 СВЭЖХ-МС. Анализы
- 15 методом СВЭЖХ проводили на колонке Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм (2,1 × 75 мм), которую элюировали согласно способу 1 с применением градиента растворителя. Анализы методом ВЭЖХ проводили на колонке Phenomenex C18 Kinetex, 5 мкм (4,6 × 150 мм), которую элюировали согласно способу 2 с применением градиента растворителя. Детектирование проводили с помощью УФ-излучения при 254 и 215 нм. Данные СВЭЖХ-
- 20 МС получали с применением стандартных методов: (а) низкий pH, колонка Waters CSHC18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм), температура колонки 55 °С, концентрация образца 0,5 mM в ДМСО, детектирование массы методом ИЭР, УФ-детектирование с применением диодно-матричного детектора (DAD) для диапазона длин волн от 210 до 400 нм и элюирование согласно способу 3 с применением градиента растворителя, или (b) высокий

pH, колонка Waters UPLC X-Bridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1 × 50 мм), температура колонки 45 °С, концентрация образца 0,5 мМ в ДМСО, детектирование массы методом ИЭР, УФ-детектирование с применением диодно-матричного детектора для диапазона длин волн от 210 до 400 нм и элюирование согласно способу 4 с применением градиента растворителя.

5

Способ 1

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,0	0,5	95	5
6,0	0,5	0	100
8,0	0,5	0	100
9,0	0,5	95	5

А = вода с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой

В = ацетонитрил с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой

10

Способ 2

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,01	2,0	95	5
10,0	2,0	0	100
13,0	2,0	0	100
14,0	2,0	95	5

А = вода с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой

В = ацетонитрил с 0,1% об./об. трифторуксусной кислотой

Способ 3

Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,0	1,0	95	5
2,0	1,0	0	100
2,5	1,0	0	100
2,6	1,0	95	5
3,0	1,0	95	5

15

А = вода с 0,02% об./об. муравьиной кислотой

В = ацетонитрил с 0,02% об./об. муравьиной кислоты

Способ 4

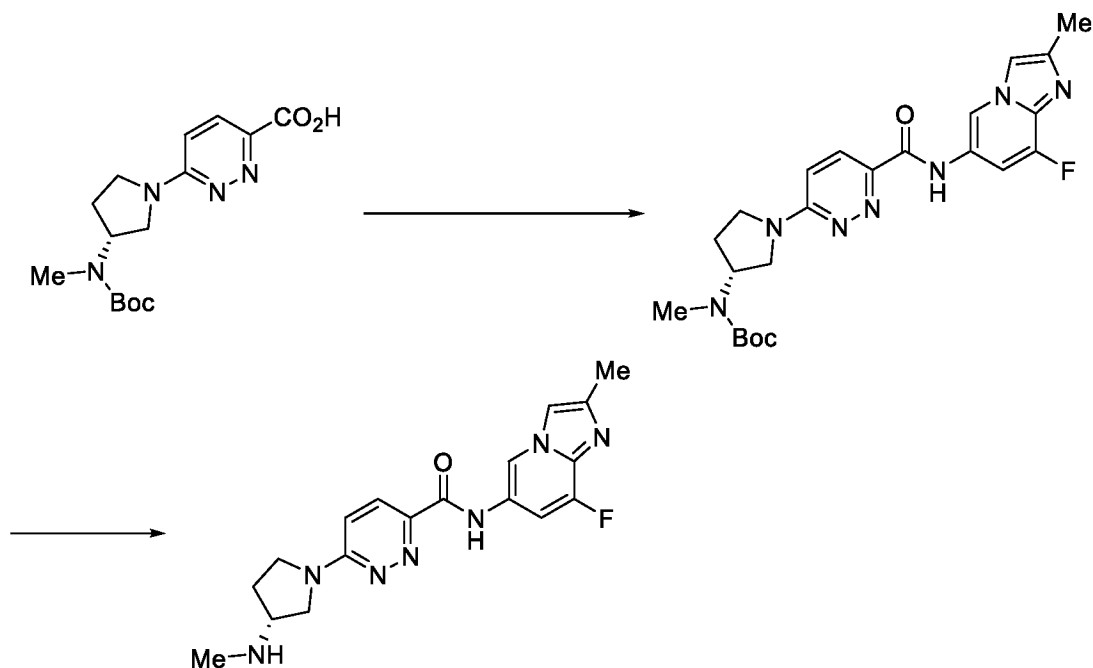
Время (мин)	Поток (мл/мин)	% А	% В
0,0	1,0	95	5
0,1	1,0	95	5
2,1	1,0	5	95
2,3	1,0	5	95
2,35	1,0	95	5
2,8	1,0	95	5

А = 1 мМ формиат аммония в воде

Модифицировано до pH 10 с помощью NH₄OH

В = ацетонитрил/вода 95:5

Пример 139 (R)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-6-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамид

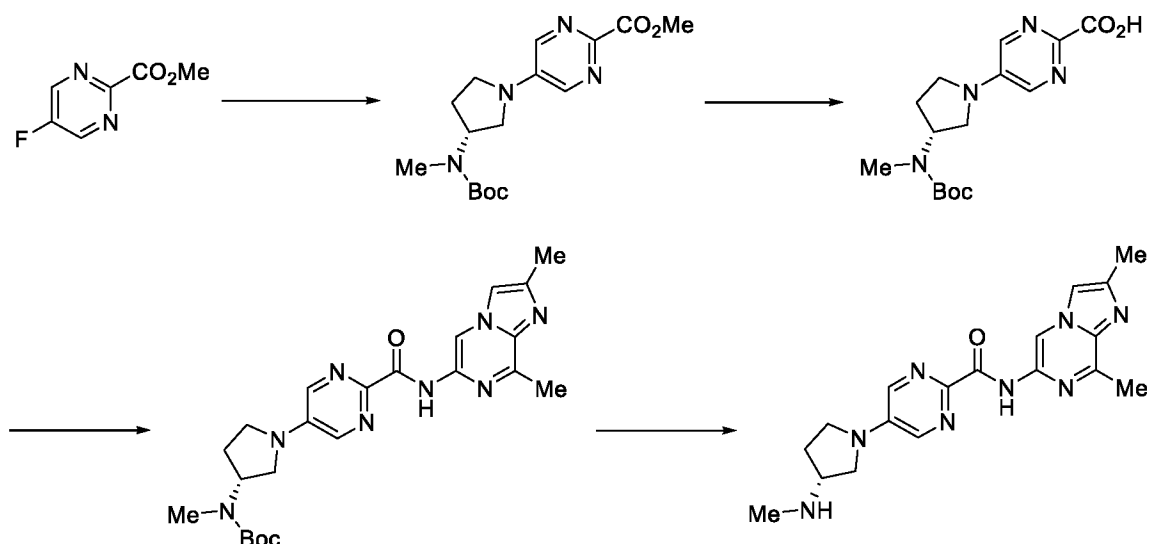


К раствору (R)-6-(3-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиридазин-3-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,16 ммоль) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина (0,026 г, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,78 ммоль), после чего добавляли 3-оксидгексафторфосфат 1-[бис(диметил-амино)метиле]н]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-

б)пиридиния (НАТУ, 0,071 г, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени добавляли воду (30 мл), а затем насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (30 мл). Полученную суспензию экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл), объединенные органические фазы промывали соевым раствором (2 × 30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель; градиент от дихлорметана до смеси 95:5 дихлорметан/метанол; градиентное элюирование) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(6-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 9,04 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 6,83 (dd, *J* = 11,0 Гц, 1,5 Гц, 1H), 6,77 (d, *J* = 9,5 Гц, 1H), 5,00-4,80 (m, 1H), 4,06-3,73 (m, 2H), 3,72-3,42 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,50 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 470 [M + H]⁺.

К раствору *трет*-бутил-(*R*)-(1-(6-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (0,061 г, 0,13 ммоль) в дихлорметане (4,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,50 мл, 6,5 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 90 минут. По прошествии этого времени летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученный остаток помещали в смесь 80:18:2 дихлорметан/метанол/гидроксид аммония и снова концентрировали (2 × 25 мл). Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель; градиент от дихлорметана до смеси 80:18:2 дихлорметан/метанол/гидроксид аммония; градиентное элюирование). Полученный продукт объединяли с другой партией и растирали со смесью 90:10 гептан/дихлорметан с получением (*R*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-6-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиридазин-3-карбоксамида. Температура плавления 198–200 °С, с разложением; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,89 (s, 1H), 9,21 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 7,90 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 7,60 (dd, *J* = 13,0, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (d, *J* = 9,4 Гц, 1H), 3,87-3,33 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H); МС (ИЭР) масса/заряд 370 [M + H]⁺; ВЭЖХ: метод 2, время удерживания = 3,00 мин, >99% (AUC) при 254 и 215 нм.

Пример 140 (*R*)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-5-(3-(метиламино)-пирролидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамид



5 Пиридин (0,031 мл, 0,39 ммоль) и *трет*-бутил-(*R*)-метил(пирролидин-3-ил)карбамат (0,128 г, 0,641 ммоль) добавляли к раствору метил-5-фторпиридин-2-карбоксилата (0,050 г, 0,32 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,4 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и при 80 °С в течение 18 часов. По прошествии этого времени смесь охлаждали, добавляли воду (8 мл) и полученную смесь добавляли к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы

 10 высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель; градиент от дихлорметана до смеси 95:5 дихлорметан/метанол; градиентное элюирование) с получением метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,14 (s, 2H), 4,96 (br s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 1H), 3,34-3,30 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,31-2,16

 15 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 337 [M + H]⁺.

Раствор моногидрата гидроксида лития (0,013 г, 0,32 ммоль) в воде (6,9 мл) добавляли к раствору метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоксилата (0,107 г, 0,318 ммоль) в тетрагидрофуране (6,9 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По

 20 прошествии этого времени летучие вещества удаляли в вакууме и добавляли воду (5 мл). Смесь промывали дихлорметаном (10 мл). pH водной фазы довели до 3 с помощью 2,0 N соляной кислоты и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали в вакууме с получением (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-пирролидин-1-ил)пиридин-2-карбоновой кислоты.

 25 Водную фазу экстрагировали смесью 3:1 хлороформ/2-пропанол (3 × 20 мл) и объединенные органические фазы высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали полученный фильтрат в вакууме с получением второй партии (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)-амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,63 (br s, 1H), 8,20 (s, 2H), 4,80 (br s, 1H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 323 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

N,N-диизопропилэтиламин (0,203 мл, 1,17 ммоль) и гексафторфосфат 2-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония (НВТУ, 0,166 г, 0,437 ммоль) добавляли к раствору (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-карбоновой кислоты (0,094 г, 0,29 ммоль) и 2,8-диметилимидазо[1,2-*α*]пиазин-6-амин (0,047 г, 0,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени добавляли воду (20 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, промывали водой (10 мл) и высушивали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(2-((2,8-диметилимидазо[1,2-*α*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,98 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,44-3,28 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 467 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

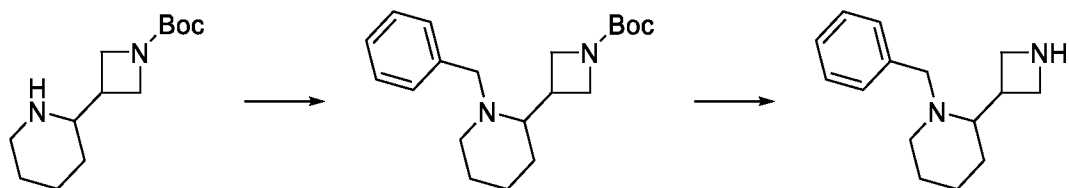
Трифторуксусную кислоту (0,348 мл, 4,54 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*R*)-(1-(2-((2,8-диметилимидазо[1,2-*α*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиримидин-5-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (0,106 г, 0,227 ммоль) в дихлорметане (4,7 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. По прошествии этого времени растворитель удаляли в вакууме, добавляли дихлорметан (40 мл) и смесь снова концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в дихлорметане (40 мл) и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали полученный фильтрат в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель; градиент от дихлорметана до смеси 85:14:1 дихлорметан/метанол/гидроксид аммония; градиентное элюирование) с получением (*R*)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*α*]пиазин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамида. Продукт растворяли в дихлорметане (4 мл), полученный раствор добавляли к гексану (100 мл) и концентрировали суспензию в вакууме с получением (*R*)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*α*]пиазин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиримидин-2-карбоксамида. Температура плавления 266–268 °С; ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,96 (br s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 3,56-3,40 (m, 3H), 3,23-

3,20 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14-1,84 (m, 3H); МС (ИЭР) масса/заряд 367 [M + H]⁺; СВЭЖХ: метод 1, время удерживания = 2,69 мин, 98,7% (AUC) при 254 нм и >99% (AUC) при 215 нм; СВЭЖХ-МС: метод 4, время удерживания = 0,83 мин, >99% (AUC), МС (ИЭР) масса/заряд 367 [M + H]⁺.

5

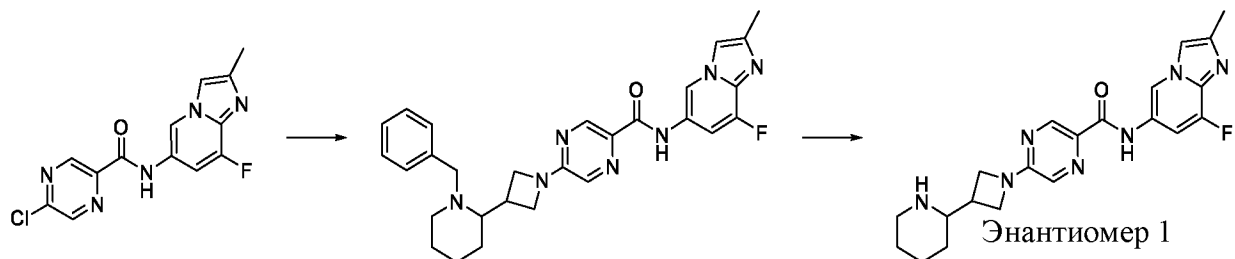
Пример 141: (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(пиперидин-2-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

2-(Азетидин-3-ил)-1-бензилпиперидин



10 Затем к раствору *трет*-бутил-3-(пиперидин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,08 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли бензилбромид (0,37 мл, 3,12 ммоль) с последующим добавлением насыщенного раствора карбоната натрия (7 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 19 часов. После этого смесь распределяли между ДХМ и водой. Водную фазу повторно экстрагировали (×1) и объединенные органические фазы пропускали через бумагу для фазового сепаратора и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от до 100% [EtOAc + 5% NH₃ в MeOH]/циклогексан с получением *трет*-бутил-3-(1-бензилпиперидин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата.

20 *трет*-Бутил-3-(1-бензилпиперидин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (540 мг, 1,63 ммоль) растворяли в смеси ДХМ (5 мл) и ТФУ (5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь упаривали досуха с получением масла, которое распределяли между ДХМ и водным раствором карбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (×1) и объединенные органические фазы пропускали через бумагу для фазового сепаратора и упаривали досуха с получением 2-(азетидин-3-ил)-1-бензилпиперидина.

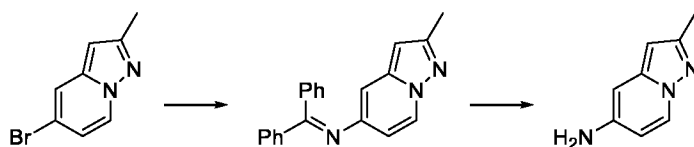


Согласно способу D в течение 22 часов и при применении следующих количеств: 5-хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (119 мг, 0,39 ммоль), 2-(азетидин-3-ил)-1-бензилпиперидин (90 мг, 0,39 ммоль), карбонат цезия (191 мг, 0,59 ммоль) и ДМФА (2 мл). Затем к реакционной смеси добавляли водный раствор LiCl (4%), который экстрагировали с помощью ДХМ (×2). Далее органическое вещество высушивали над бумагой для фазового сепаратора и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 25 до 100% EtOAc/циклогексан, затем от 0 до 1% NH₃ в MeOH (7N)/EtOAc. После этого продукт очищали с помощью хиральной СФХ с получением 5-(3-(1-бензилпиперидин-2-ил)азетидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (энантиомер 1).

Энантиомер 1, 5-(3-(1-бензилпиперидин-2-ил)азетидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (34 мг, 0,068 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и дегазировали в течение 20 минут путем барботирования газообразным N₂. Затем добавляли Pd/C (10%, 5 мг), после чего добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (76 мкл, 0,68 ммоль) и нагревали полученную смесь до 60 °C в течение 3 часов. Добавляли еще 1-метил-1,4-циклогексадиен (76 мкл, 0,68 ммоль) и оставляли на ночь при 60 °C. Добавляли дополнительное количество 1-метил-1,4-циклогексадиена (76 мкл, 0,68 ммоль) и Pd/C (10%, 5 мг) и снова оставляли на ночь при 60 °C, после чего было достигнуто полное превращение. Смесь фильтровали над целитом, промывали большим количеством MeOH и упаривали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(пиперидин-2-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,81 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,10 (dd, J=5,6, 9,1 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=5,7, 9,0 Гц, 1H), 3,06 (d, J=11,0 Гц, 1H), 2,90 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,69 - 2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,79 - 1,78 (m, 1H), 1,71 - 1,68 (m, 1H), 1,61 - 1,59 (m, 1H), 1,42 - 1,34 (m, 2H), 1,13 - 1,05 (m, 1H).

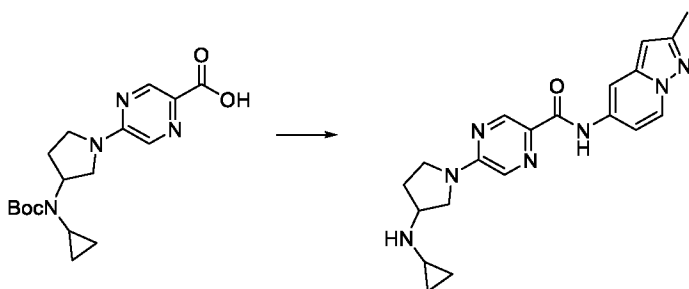
Пример 142 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-N-(2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)

2-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин



5-Бром-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин (120 мг, 0,569 ммоль, 1 экв.), бензофенонимин (0,095 мл, 0,569 ммоль, 1 экв.), *rac*-BINAP (35 мг, 0,0569 ммоль, 0,1 экв.), Pd(OAc)₂ (13 мг, 0,0569 ммоль, 0,1 экв.) и карбонат цезия (278 мг, 0,853 ммоль, 1,5 экв.) суспендировали в ТГФ и продували реакционную смесь с помощью N₂ в течение 15 минут. Реакционную пробирку герметично закрывали и перемешивали реакционную смесь при 100 °С в течение 16 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, после чего указанную смесь разбавляли водой и промывали с применением EtOAc (×3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 5 до 60% EtOAc в циклогексане. Объединяли фракции, содержащие требуемое соединение, и удаляли растворитель в вакууме с получением *N*-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)-1,1-дифенилметанимина. ЖХ-МС (ES⁺) 312 (M+H)⁺

2-Метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин (185 мг, 0,529 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (2,0 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (1,3 мл, 5,29 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме и наносили остаток на 2 г картридж SCX при элюировании с применением 2 колоночных объемов метанола, затем 3 колоночных объемов 2 М метанольного аммиака. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением 2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амина. ЖХ-МС (ES⁺) 148 (M+H)⁺

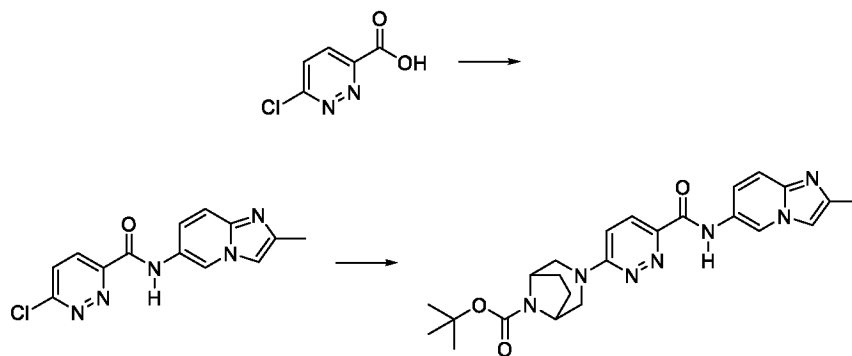


Согласно Способ Н при применении 5-(3-((*tert*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (188 мг, 0,530 ммоль, 1 экв.) и 2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амина (78 мг, 0,530 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2,0 мл). Реакционную смесь разбавляли водой и твердое вещество отфильтровывали и промывали смесью 1:2 MeCN/H₂O с получением *tert*-

бутилциклопропил(1-(5-((2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата, который далее использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Согласно Способ Е при применении *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (71 мг, 0,149 ммоль). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и наносили остаток на 2 г картридж SCX при элюировании с применением 2 колоночных объемов метанола, затем 3 колоночных объемов 2 М метанольного аммиака. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением неочищенного 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамида, который очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамида (энантиомер 1 + энантиомер 2). ЖХ-МС (ES⁺) 378 (M+H)⁺, время удерживания 4,32 мин (аналитический метод BicarbBEHC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,22 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,07 (dd, J=2,0, 7,6 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,56 - 3,25 (m, 6H), 2,16 (s, 3H), 1,98 - 1,93 (m, 2H), 1,79 (s, 1H), 0,26 (d, J=6,6 Гц, 2H), 0,15 - 0,06 (m, 2H).

Пример 143 *трет*-бутил-3-(6-((2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиридазин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат



6-Хлорпиридазин-3-карбоновую кислоту (270 мг, 1,7 ммоль), 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (250 мг, 1,7 ммоль), НВТУ (683 мг, 1,8 ммоль) и триэтиламин (1 мл, 7,2 ммоль) растворяли в ДМФА (6 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Раствор, содержащий неочищенный 6-хлор-*N*-(2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиридазин-3-карбоксамида, применяли без дополнительной очистки.

6-Хлор-*N*-(2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиридазин-3-карбоксамида (1 мл раствора, полученного на предыдущей стадии, ~ 0,24 ммоль), *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (64 мг, 0,3 ммоль) и карбонат цезия (98 мг, 0,3

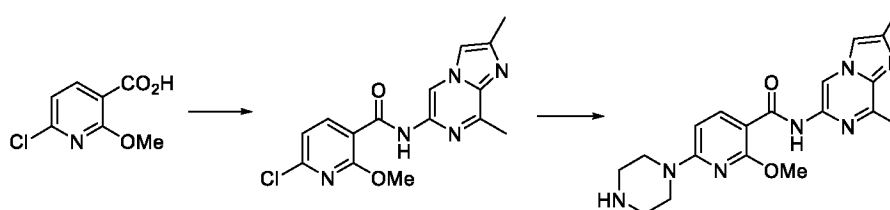
ммоль) перемешивали в ДМФА (1 мл) при 110 °С в течение 1,5 часов. После охлаждения до комнатной температуры твердую фазу удаляли путем фильтрации и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-3-(6-((2-метилимидазо[1,2-]

- 5 ЖХ-МС (ES⁺) 464 (M+H)⁺, время удерживания 2,75 мин (аналитический метод 10cm_Formic_AQ). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,91 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,04 - 8,00 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (dd, J=1,8, 9,6 Гц, 1H), 7,47 (d, J=9,6 Гц, 1H), 7,41 (d, J=9,6 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,28 (d, J=12,4 Гц, 2H), 3,21 (d, J=12,0 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,72 (d, J=4,6 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

10

Сравнительные примеры

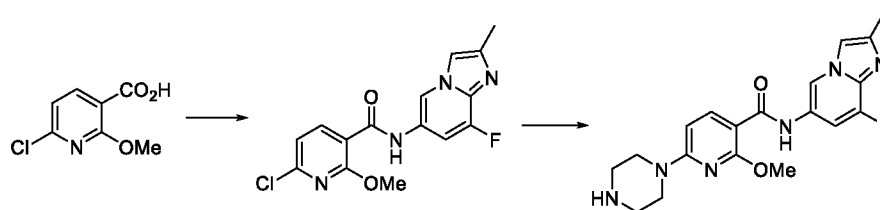
Сравнительный пример 144 N-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-метокси-6-
15 (пиперазин-1-ил)никотинамид



- 6-Хлор-2-метоксиникотиновую кислоту (188 мг, 1 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-
а]пирозин-6-амин (162 мг, 1 ммоль), НВТУ (379 мг, 1 ммоль), триэтиламин (1 мл) и
ДМФА (4 мл) объединяли и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь
20 разбавляли EtOAc, промывали водой (2×) и упаривали досуха с получением 6-хлор-N-(2,8-
диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-метоксиникотинамида, который применяли на
следующей стадии в неочищенном виде.

- 6-Хлор-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-2-метоксиникотинамид (70 мг,
0,21 ммоль), пиперазин (45 мг, 0,52 ммоль), триэтиламин (1 мл) и диоксан (6 мл)
25 объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 17 часов.
Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали досуха и очищали
посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.
ЖХ-МС (ES⁺) 382 (M+H)⁺, время удерживания 2,07 мин (аналитический метод
AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,8 Гц, 1H),
7,97 (s, 1H), 6,56 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,59 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H), 2,80 (dd, J=5,0,
30 5,0 Гц, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

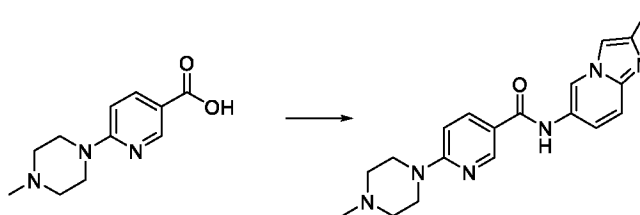
Сравнительный пример 145 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)никотинамид



6-Хлор-2-метоксиникотиновую кислоту (188 мг, 1 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин·2HCl (238 мг, 1 ммоль), HBTU (379 мг, 1 ммоль), триэтиламин (1 мл) и ДМФА (4 мл) объединяли и перемешивали в течение 17 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой (2×) и упаривали досуха с получением 6-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-2-метоксиникотинамида, который применяли на следующей стадии в неочищенном виде.

Неочищенный продукт, полученный на предыдущей стадии, пиперазин (86 мг, 1 ммоль), триэтиламин (1 мл) и диоксан (10 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 385 (M+H)⁺, время удерживания 1,89 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,37 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 6,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,57 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H), 2,79 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H), 2,35 (s, 3H).

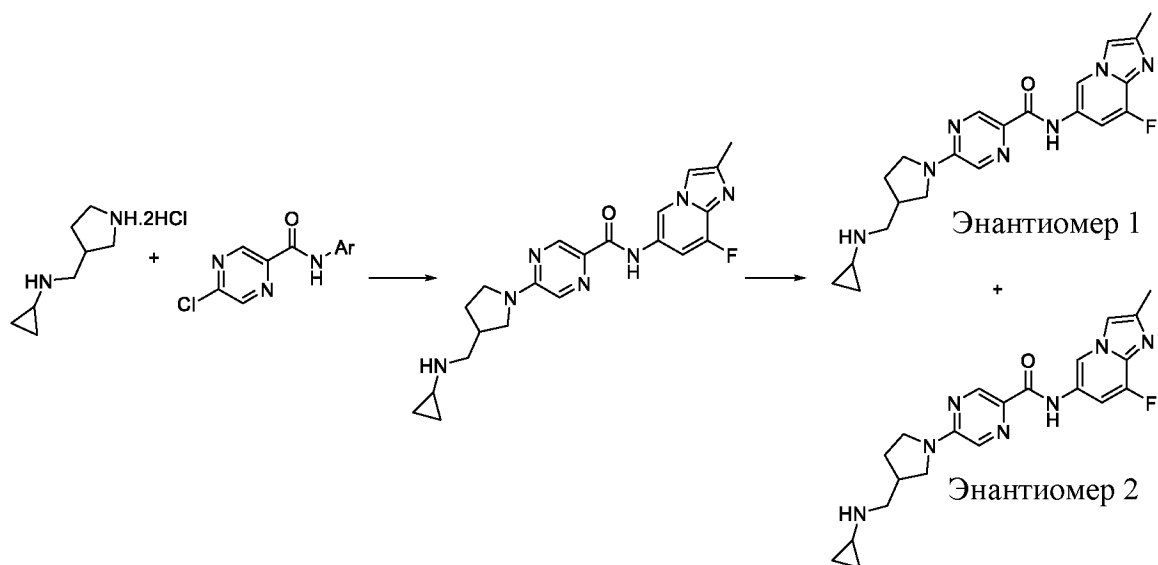
Сравнительный пример 146 *N*-(2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид



6-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,23 ммоль), 2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (33 мг, 0,23 ммоль), HBTU (95 мг, 0,25 ммоль), ДМФА (1 мл) и триэтиламин (0,25 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 351 (M+H)⁺, время удерживания 2,89 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,04 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,76 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,10 (dd, J=2,6, 9,1 Гц,

1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,35 (dd, J=2,0, 9,5 Гц, 1H), 6,94 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=5,0, 5,0 Гц, 4H), 2,41 (dd, J=5,1, 5,1 Гц, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H).

Примеры 147 и 149: (*R*)-5-(3-((Циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид;
 5 (*S*)-5-(3-((Циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



10 *N*-(Пирролидин-3-илметил)циклопропанамин·2HCl (488 мг, 2,29 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (700 мг, 2,29 ммоль), карбонат цезия (2,98 г, 9,16 ммоль) и ДМФА (8 мл) объединяли и нагревали до 100 °C в течение 4 часов. Затем отфильтровывали соли цезия и очищали фильтрат посредством препаративной ВЭЖХ с последующим применением хиральной препаративной ВЭЖХ,
 15 после чего получали:

Пример 148

Энантиомер 1

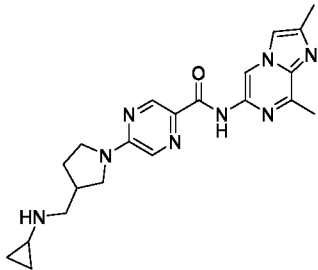
5-(3-((Циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,28 (dd, J=7,3, 11,0 Гц, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,6 Гц, 2H), 0,27 - 0,23 (m, 2H).

Пример 149

Энантиомер 2

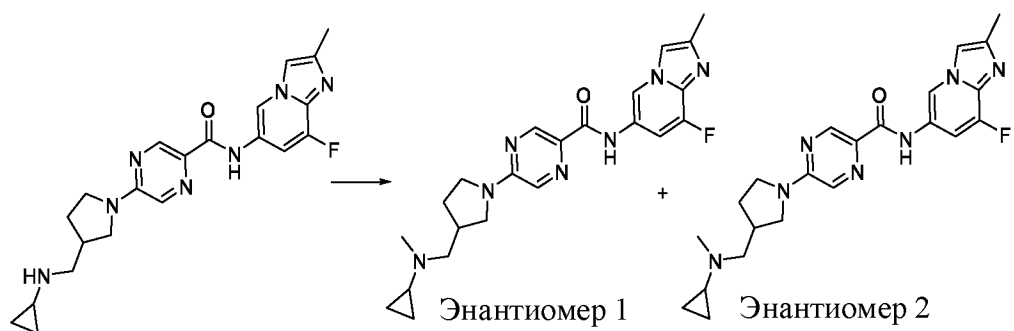
5 5-(3-((Циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-
 10 α]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,8, 13,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,28 (dd, J=7,3, 11,0 Гц, 1H), 2,76 - 2,63 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,6 Гц, 2H), 0,27 - 0,23 (m, 2H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 148		ЖХ-МС (ES+) 407 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,04 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,76 - 2,62 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,78 (s, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,23 (m, 2H).

Примеры 149 и 152: (*R*)-5-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- α]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид;

(*S*)-5-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- α]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид



5-(3-((Циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид подвергали реакции с формальдегидом (37 % масс. в H₂O, 10-15% метанол, 1,5 мл) и триацетоксиборгидридом натрия (168 мг, 0,794 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После этого смесь распределяли между ДХМ и водным раствором бикарбоната натрия. Затем водную фазу повторно экстрагировали с помощью ДХМ (×1) и объединенные органические фазы пропускали через бумагу для фазового сепаратора и упаривали досуха с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 4% NH₃ в MeOH (7N)/EtOAc. Затем полученное вещество очищали с помощью хиральной СФХ с последующим применением ВЭЖХ, после чего получали:

Пример 151

Энантиомер 1

5-(3-((Циклопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 424 (M+H)⁺, время удерживания 1,92 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,23 (dd, J=6,8, 11,1 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,36 - 0,27 (m, 2H).

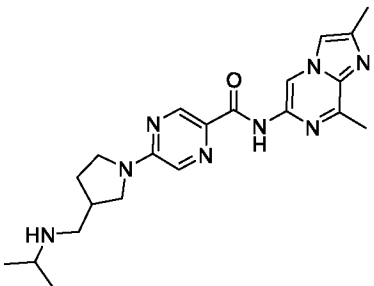
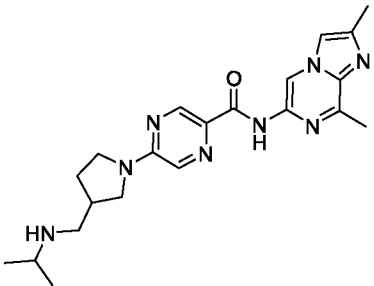
Пример 152

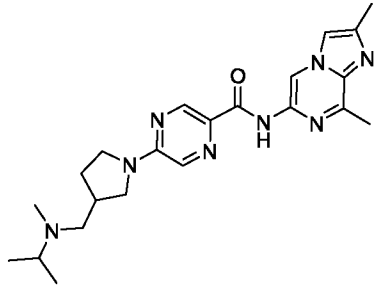
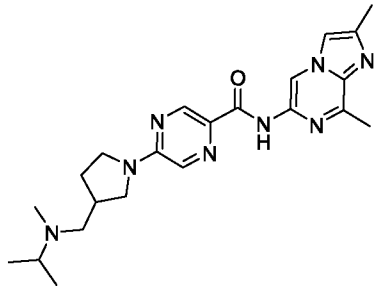
Энантиомер 2

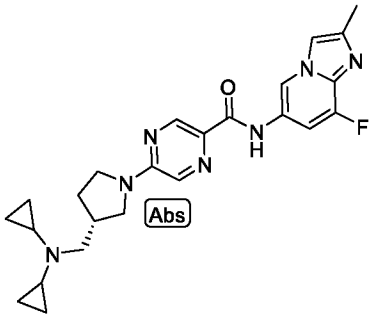
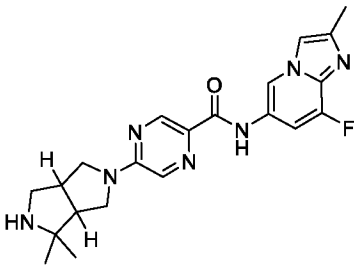
5-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 424 (M+H)⁺, время удерживания 1,92 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (с, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,2 Гц,

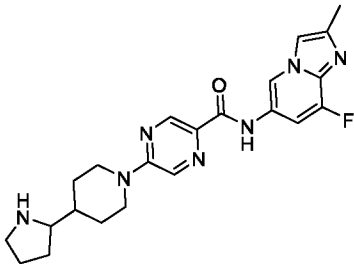
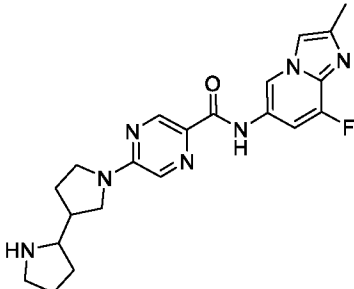
1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,22 (dd, J=6,7, 11,0 Гц, 1H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,52 (т, J=1,8 Гц, 0H), 2,35 (с, 3H), 2,31 (с, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 2H), 0,48 - 0,42 (m, 2H), 0,36 - 0,27 (m, 2H).

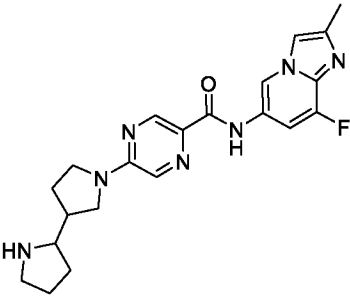
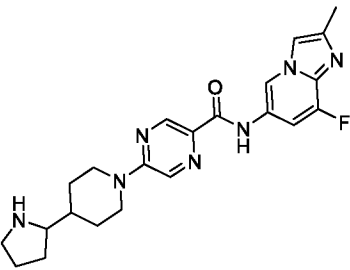
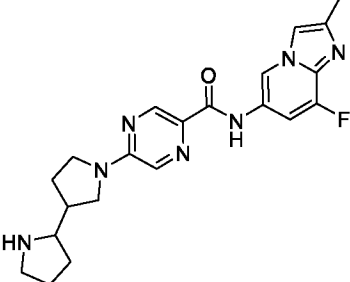
- 5 Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ и указанных аминов, коммерчески доступных или описанных в разделе промежуточных продуктов. При применении Вос-защищенных аминов Вос-группу впоследствии удаляли с помощью ТФУ или HCl, используя стандартные способы C или D.

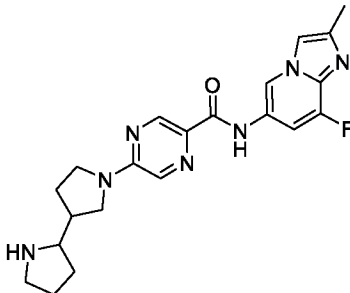
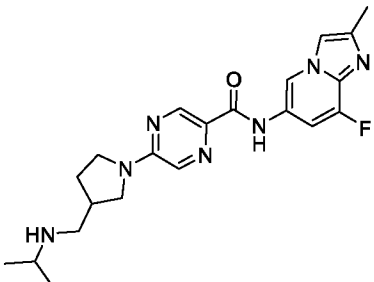
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
Пример 150 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	<i>N</i> -(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 409 (M+H)+, время удерживания 2,11 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 12,63 минут (SFC4, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAISS 35% IPA SOL3); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,6 Гц, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,71 - 2,70 (m, 4H), 2,66 - 2,57 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 4H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 1,01 (d, J=3,4 Гц, 3H), 0,99 (d, J=3,2 Гц, 3H).
Пример 151 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	<i>N</i> -(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 409 (M+H)+, время удерживания 2,12 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 15,06 минут (SFC4, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAISS 35% IPA SOL3); ¹ H ЯМР (400 МГц,

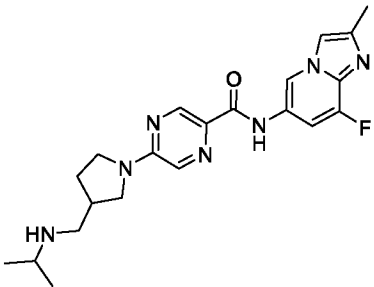
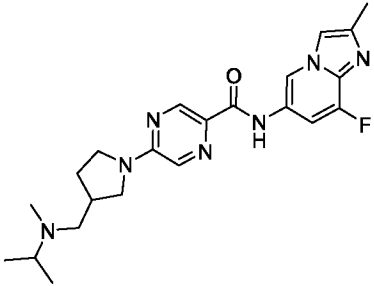
			ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 2H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,71 - 2,70 (m, 4H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,44 - 2,40 (m, 4H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,00 (dd, J=3,3, 6,2 Гц, 3H).
Пример 152 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	<i>N</i>-метил-<i>N</i>-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 423 (M+H)⁺, время удерживания 2,14 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 17,27 минут (SFC1, LUX CELLULOSE-4 + 0,1% DEAISS 55% IPA SOL3); ¹H ЯМР в d₆ ДМСО 9,66 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,6 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 2,83 - 2,76 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,38 - 2,34 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,79 - 1,73 (m, 1H), 0,95 (d, J=1,8 Гц, 3H), 0,94 (d, J=1,8 Гц, 3H).
Пример 153 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	<i>N</i>-метил-<i>N</i>-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 423 (M+H)⁺, время удерживания 2,15 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 19,64 минут (SFC1, LUX CELLULOSE-4 + 0,1% DEAISS 55% IPA SOL3); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,53 (m, 1H), 2,83 -

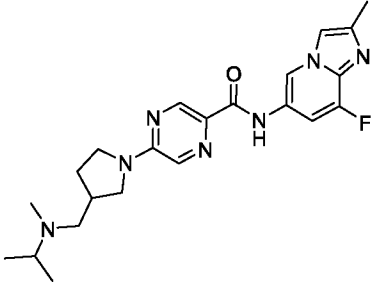
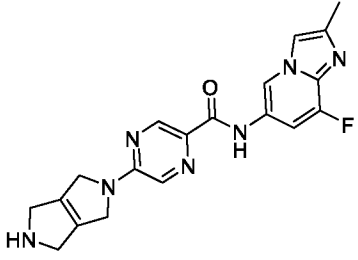
			2,76 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,41 - 2,34 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 1H), 0,96 (d, J=1,8 Гц, 3H), 0,94 (d, J=1,9 Гц, 3H).
Пример 154 (Абсолютная стереохимия от коммерческого SM)		(R)-N-циклопропил-N-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 450 (M+H)⁺, время удерживания 2,06 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,7, 13,0 Гц, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 0H), 3,46 (s, 0H), 3,31 - 3,21 (m, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 1H), 0,52 - 0,34 (m, 8H).
Пример 155 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)		1,1-диметилоктагидропирроло[3,4-c]пиррол (синтезированный согласно ссылке: PCT Int. Appl., 2019076358, 25 апреля 2019 г.)	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,8 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 15,9 минут (SFC1, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAI50 55% MeOH SOL1); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,79 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,4, 13,0 Гц, 1H), 3,80 (dd, J=7,8, 11,4 Гц, 1H), 3,69 (dd, J=8,6, 11,6 Гц, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,20 (dd, J=8,6, 10,9 Гц, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 1H), 2,72 (dd, J=4,2, 11,0 Гц,

			1H), 2,56 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).
Пример 156 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	<i>трет</i>-бутил-2-(пиперидин-4-ил)пирролидин-1-карбоксилат (хиральное разделение на стадии Вос)	ЖХ-МС (ES+) 424,216 (M+H)⁺, время удерживания 2 минуты (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 0,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 4,57 (d, J=13,1 Гц, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 2H), 2,84 - 2,55 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,97 - 1,94 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,64 - 1,59 (m, 2H), 1,50 - 1,46 (m, 1H), 1,32 - 1,16 (m, 3H).
Пример 157 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Стереоизомер 1	<i>трет</i>-бутил[2,3'-бипирролидин]-1-карбоксилат (хиральное разделение 4 диастереомеров на стадии Вос)	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,89 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 3H), 1,45 - 1,35 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d₆ ДМСО) δ -132 ppm.

Пример 158 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 2	<i>трет</i>-бутил[2,3'- бипирролидин]-1- карбоксилат (хиральное разделение 4 диастереомеров на стадии Вос)	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 3H), 1,44 - 1,34 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d6 DMCO) □ -132 ppm.
Пример 159 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	<i>трет</i>-бутил-2- (пиперидин-4- ил)пирролидин-1- карбоксилат (хиральное разделение на стадии Вос)	ЖХ-МС (ES+) 424,309 (M+H)⁺, время удерживания 2 минуты (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,57 (d, J=13,2 Гц, 2H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,84 - 2,77 (m, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,95 (d, J=12,3 Гц, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,68 - 1,58 (m, 2H), 1,49 - 1,43 (m, 1H), 1,34 - 1,16 (m, 3H).
Пример 160 (Стереохимия, заданная произвольно)		<i>трет</i>-бутил[2,3'- бипирролидин]-1- карбоксилат (хиральное разделение 4 диастереомеров на	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMCO) □ 10,45 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d,

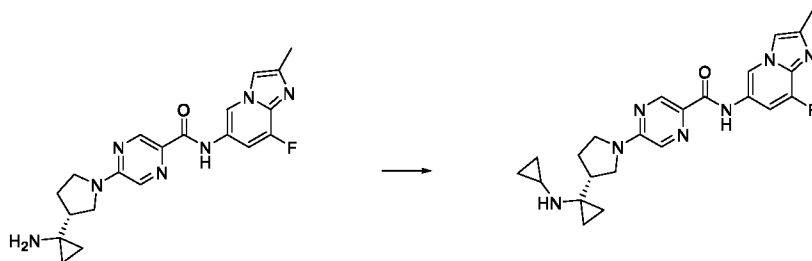
	Стереизомер 3	стадии Вос)	J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,92 (dd, J=0,7, 3,1 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,57 - 3,52 (m, 1H), 3,28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 3,08 (q, J=7,8 Гц, 1H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,39 (s, 4H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 2,00 - 1,72 (m, 4H), 1,46 (dd, J=8,5, 12,0 Гц, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) δ - 132 ppm
Пример 161 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 4	<i>трет</i> -бутил[2,3'-бипирролидин]-1-карбоксилат (хиральное разделение 4 диастереомеров на стадии Вос)	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,78 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,5, 12,7 Гц, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 1H), 3,08 - 2,84 (m, 3H), 2,38 (s, 4H), 2,24 - 2,22 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 2H), 1,82 - 1,72 (m, 2H), 1,48 - 1,40 (m, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) □ -132 ppm
Пример 162 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	N-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 412,2 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 9,26 минут (SFC1, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAIISO 20% MeOH SOL4); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90

			(dd, J=0,8, 3,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,33 (s, 0H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 1H), 1,81 - 1,75 (m, 1H), 1,04 (dd, J=3,0, 6,3 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) □ -132 ppm.
Пример 163 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	<i>N</i>-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 412 (M+H)⁺, время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 12,34 минут (SFC1, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAISS 20% MeOH SOL4); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,0 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,28 (dd, J=7,3, 11,2 Гц, 1H), 2,77 - 2,54 (m, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,02 (d, J=3,3 Гц, 3H), 1,00 (d, J=3,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) □ -132 ppm.
Пример 164 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	<i>N</i>-метил-<i>N</i>-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин	ЖХ-МС (ES+) 426,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 15,92 минут (SFC1, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAISS 25% IPA SOL6); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ

			10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,9, 3,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,84 - 2,76 (m, 1H), 2,38 - 2,35 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,74 - 1,74 (m, 1H), 0,96 (d, J=2,3 Гц, 3H), 0,94 (d, J=2,3 Гц, 3H).
Пример 165 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	<i>N</i>-метил-<i>N</i>-(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин	ЖХ-МС (ES+) 426,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 18,92 минут (SFC1, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAISSO 25% IPA SOL6); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,7, 3,1 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 2,85 - 2,77 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 5H), 2,19 (s, 3H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,77 - 1,77 (m, 1H), 0,96 (d, J=2,3 Гц, 3H), 0,94 (d, J=2,3 Гц, 3H).
Пример 166		<i>трет</i>-бутил 3,4,5,6-тетрагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 380 (M+H)⁺, время удерживания 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 - 10,44 (m, 1H), 9,21 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d,

			$J=2,5$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=1,3$, 13,5 Гц, 1H), 4,36 (s, 4H), 4,18 (s, 1H), 3,74 (s, 4H), 2,37 (s, 3H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) $\square$ -132 ppm.

Пример 167: (*R*)-5-(3-(1-(циклопропиламино)циклопропил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид

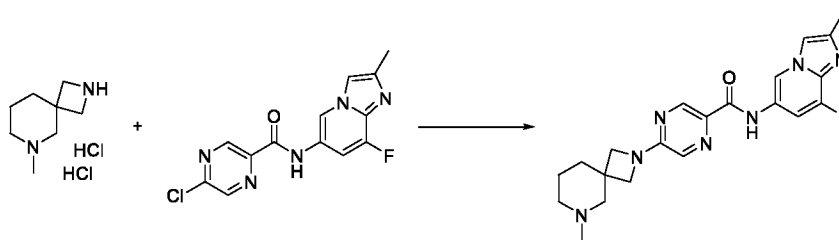


5 (*R*)-5-(3-(1-аминоциклопропил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (60 мг, 0,15 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (29 мг, 0,21 ммоль) и цианоборгидрид натрия (11 мг, 0,18 ммоль). Добавляли уксусную кислоту (20 $\square$ мкл) и нагревали реакцию при 50 °С в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной

10 температуры и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (*R*)-5-(3-(1-(циклопропиламино)циклопропил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 436 (M+H)⁺, время удерживания 1,98 мин (аналитический метод AcHSSC18); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) $\square$ 10,44 (с, 1H), 9,23 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,78 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,93 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,61 (dd, $J=1,5$, 13,1 Гц, 1H), 3,88 - 3,76 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,92 - 2,66 (m, 2H), 2,39 - 2,38 (m, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 0,63 - 0,54 (m, 4H), 0,44 - 0,40 (m, 2H), 0,30 - 0,25 (m, 2H).

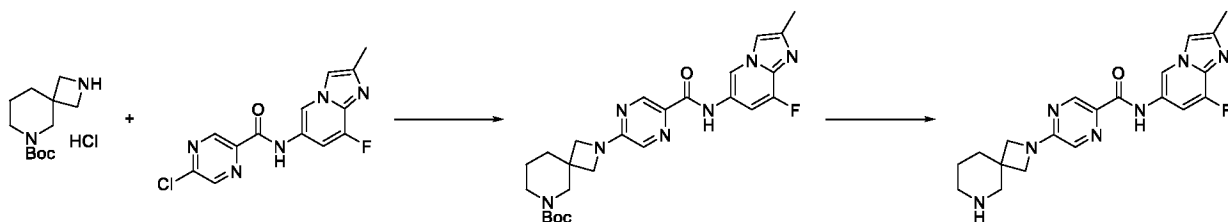
15

20 **Пример 168:** *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиазин-2-карбоксамид



Смесь 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида (55 мг, 0,18 ммоль), дигидрохлорида 6-метил-2,6-дiazаспиро[3,5]нонана (50 мг, 0,24 ммоль) и карбоната цезия (235 мг, 0,722 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и направляли на очистку с помощью ахиральной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, от 40 до 100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 410,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,90 (d, J=9,0 Гц, 2H), 3,86 (d, J=9,0 Гц, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 - 2,21 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,57 - 1,50 (m, 2H).

Пример 169: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиазин-2-карбоксамид

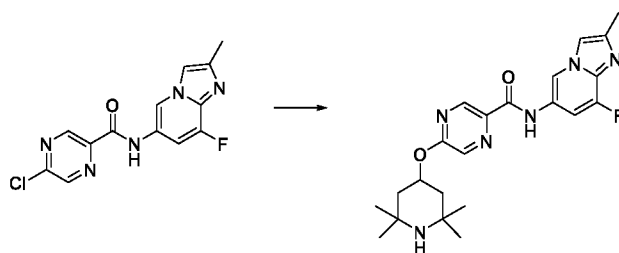


Смесь 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида (89 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорида *трет*-бутил-2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-6-карбоксилата (100 мг, 0,38 ммоль) и карбоната цезия (382 мг, 1,17 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали твердую фазу с помощью EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое применяли без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. МС (ES⁺) 496,3 [M+H]⁺.

К раствору *трет*-бутил-2-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)-2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-6-карбоксилата (145 мг, 0,293 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли хлористый водород (4 М в диоксане, 2,4 мл, 9,75 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенной фазы ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, от 20 до 80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с

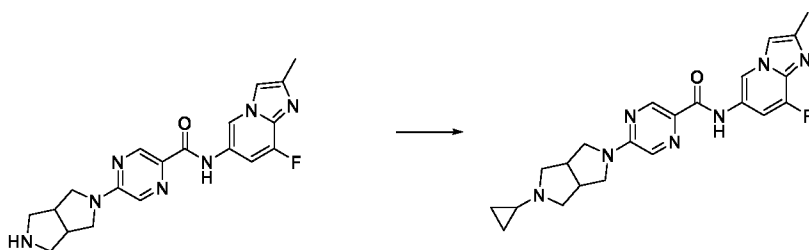
получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 396,0 [M+H]⁺, время удерживания 1,80 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 2H), 7,58 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,90 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,83 (d, J=8,9 Гц, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,67 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,80 - 1,71 (m, 2H), 1,50 - 1,41 (m, 2H).

Пример 170: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)окси)пиразин-2-карбоксамид



2,2,6,6-Тетраметил-4-пиперидиол (116 мг, 0,974 ммоль) добавляли к суспензии NaH (60% в масле) (55 мг, 1,38 ммоль) в ДМФА (3 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (100 мг, 0,33 ммоль) и нагревали реакцию до 95 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с применением колонки КР-NH с последующей очисткой посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 427 (M+H)⁺, время удерживания 2,02 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,37 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 5,61 - 5,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,03 (dd, J=4,0, 12,0 Гц, 2H), 1,29 (dd, J=11,5, 11,5 Гц, 2H), 1,23 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

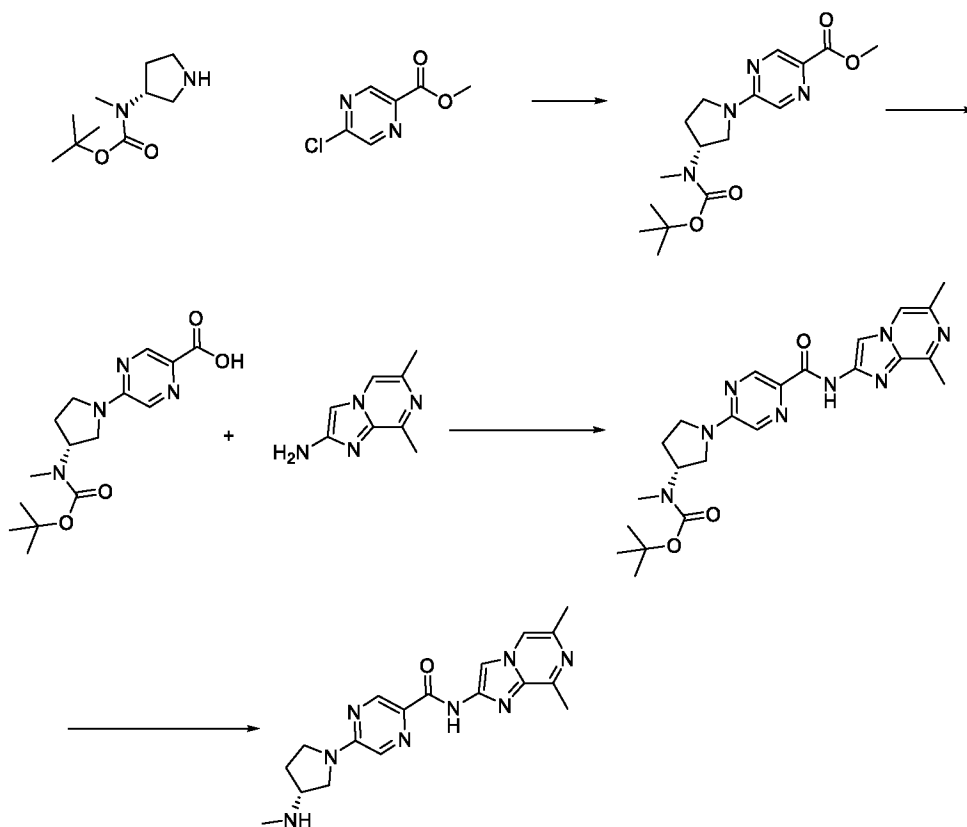
Пример 171: 5-(5-циклопропилгексагидропирроло[3,4-*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



N -(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2- a]пиридин-6-ил)-5-(гексагидропирроло[3,4-
с]пиррол-2(1 H)-ил)пиразин-2-карбоксамид (100 мг, 0,262 ммоль) растворяли в метаноле (8
мл) и (1-этоксциклопропилокси)триметилсилане (48 мг, 0,275 ммоль), добавляли
NaBH₃CN (18 мг, 0,29 ммоль) и уксусную кислоту (0,2 мл) и нагревали реакционную
5 смесь до 55 °С в течение 18 часов. Добавляли еще одну порцию (1-
этоксциклопропилокси)триметилсилана (48 мг, 0,275 ммоль) и NaBH₃CN (18 мг, 0,29
ммоль) и продолжали нагревание в течение еще 18 часов. Реакцию охлаждали до
комнатной температуры и добавляли карбонат калия (500 мг, 3,6 ммоль). Растворитель
удаляли в вакууме и распределяли неочищенную смесь между дихлорметаном и
10 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу отделяли,
высушивали (MgSO₄) и упаривали досуха. Неочищенное вещество очищали посредством
препаративной ВЭЖХ с получением 5-(5-циклопропилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-
2(1 H)-ил)- N -(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- a]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-
МС (ES⁺) 422 (M+H)⁺, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H
15 ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,00
(d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,83 (dd, J=8,3, 11,5
Гц, 2H), 3,42 (dd, J=3,3, 11,5 Гц, 2H), 2,96 (dd, J=7,5, 7,5 Гц, 2H), 2,77 (dd, J=6,9, 9,2 Гц,
2H), 2,69 - 2,62 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 0,43 - 0,37 (m, 2H), 0,33 - 0,27 (m,
2H).

20

Пример 172: (R) - N -(6,8-диметилимидазо[1,2- a]пиразин-2-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



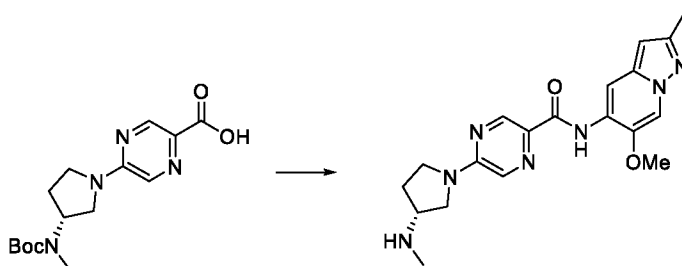
К раствору метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилата (500 мг, 2,9 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли *трет*-бутил-(*R*)-метил(пирролидин-3-ил)карбамат (696 мг, 3,48 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,61 мл, 4,35 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновой печи при 140 °С в течение 30 минут. Растворитель удаляли в вакууме и часть остатка очищали с помощью флэш-хроматографии с градиентом элюирования от 20 до 100% EtOAc в циклогексане с получением литиевой соли метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата. ЖХ-МС (типичный анализ AQ6 в присутствии кислоты) время удерживания 1,54 мин, (ES⁺) 337 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,89 - 4,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,83 - 3,76 (m, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,27 - 2,13 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат (194 мг, 0,577 ммоль, 1 экв.) растворяли в MeOH (5 мл) и H₂O (0,5 мл), добавляли моногидрат гидроксида лития (36 мг, 0,865 ммоль, 1,50 экв.) и перемешивали полученную реакционную смесь в течение 16 часов. Добавляли еще одну порцию моногидрата гидроксида лития (45 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 45 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме. Полученный продукт применяли без дополнительной очистки. ЖХ-МС (типичный анализ AQ6 в присутствии кислоты) время удерживания 1,4 мин, (ES⁺) 323 (M+H).

6,8-Диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-амин (50 мг, 0,31 ммоль), литиевую соль метил-(*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (99 мг, 0,31 ммоль), HBTU (129 мг, 0,339 ммоль), триэтиламин (0,064 мл, 0,46 ммоль) и ДМФА (1 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли еще одну порцию HBTU (160 мг, 0,422 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 50 °С в течение 2,5 часов. Растворитель удаляли в вакууме и распределяли остаток между дихлорметаном и водой. Разделяли фазы и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные экстракты высушивали (MgSO₄), упаривали и очищали неочищенный продукт с помощью флэш-хроматографии с градиентом элюирования от 20 до 100% EtOAc в циклогексане с последующим элюированием смесью 10% этанол/этилацетат, а затем применением флэш-хроматографии на КР-NH с градиентом элюирования от 20 до 100% EtOAc с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-(((6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ЖХ-МС (типичный анализ AQ6 в присутствии кислоты) время удерживания 1,53 мин, (ES⁺) 467 (M+H).

трет-Бутил-(*R*)-(1-(5-(((6,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-2-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (35 мг, 0,07 ммоль), метанол (1 мл), диоксан (1 мл) и 4N HCl в диоксане (0,5 мл, 2,0 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и неочищенное вещество растворяли в метаноле (2 мл) и перемешивали с карбонатом калия, повторно упаривали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. ЖХ-МС (ES⁺) 367 (M+H)⁺, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,90 (s, 1H).

Пример 173 (*R*)-*N*-(6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

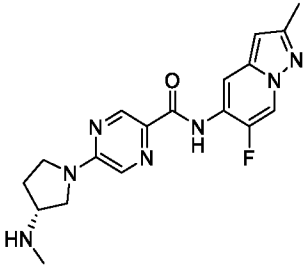


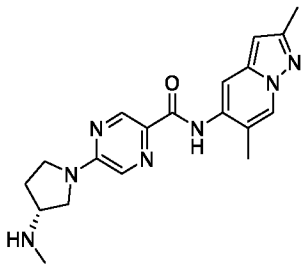
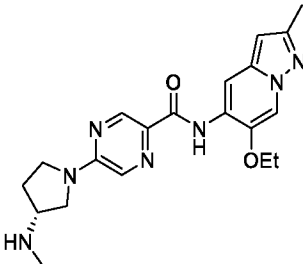
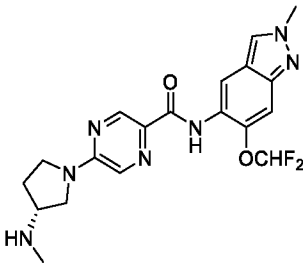
Согласно способу Н Реакция сочетания в присутствии TCFH при применении (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (156 мг, 0,485 ммоль, 1 экв.) и 6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*а*]пиридин-5-амин-2НBr (164 мг, 0,485 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь разбавляли H₂O и отфильтровывали твердое вещество. Твердое вещество промывали MeCN:H₂O (1:2) (×3) с получением *трет*-бутил-(R)-(1-(5-((6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*а*]пиридин-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ЖХ-МС (ES+) 482 (M+H)+.

Согласно Способ Е Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ при применении *трет*-бутил-(R)-(1-(5-((6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*а*]пиридин-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (50 мг, 0,104 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали неочищенный продукт с помощью ВЭЖХ с получением (R)-N-(6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*а*]пиридин-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)+, время удерживания 2,76 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,02 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,68 - 3,57 (m, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H).

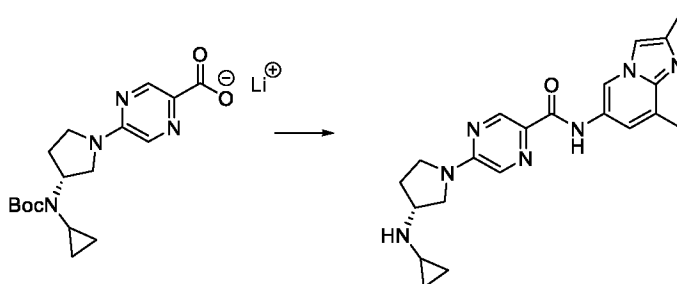
Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры, используя в качестве исходных веществ (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоновую кислоту и указанный амин.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные

Пример 174	 <chem>CN1CC[C@H]1Nc2ccnc(C(=O)Nc3cc4c(cc3F)nn4)c2</chem>	6-фтор-2-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-5-амин·2HBr	ЖХ-МС (ES+) 370 (M+H)⁺, время удерживания 2,74 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,90 (d, J=2,3 Гц, 1H), 9,01 (d, J=6,3 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,34 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (dd, J=7,8, 17,9 Гц, 1H), 1,92 (s, 1H).

Пример 175		2,6- диметилпиразоло[1,5-а]пиридин-5- амин·2HBr	ЖХ-МС (ES+) 366 (M+H)+, время удерживания 2,66 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,75 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,3 Гц, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,69 - 3,57 (m, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 - 2,31 (m, 6H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,93 - 1,88 (m, 1H).
Пример 176		6-этокси-2- метилпиразоло[1,5 -а]пиридин-5- амин·2HBr	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H)+, время удерживания 2,95 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,10 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,1 Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,21 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 1H), 1,47 (t, J=6,9 Гц, 3H).
Пример 177		6- (дифторметокси)- 2-метил-2H- индазол-5-амин 2HCl	ЖХ-МС (ES+) 418 (M+H)+, время удерживания 3,27 мин (аналитический метод BicarbVENH18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (t, J=73,7 Гц, 0H), 4,16 (s, 3H), 3,70 - 3,55 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,93 - 1,92 (m, 1H).

Пример 178: (R)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид



Согласно Способ В Реакция сочетания в присутствии HBTU

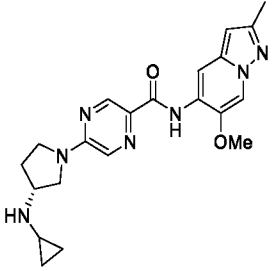
5 (гексафторфосфат 2-1H-бензотриазол-1-ил -1,1,3,3-тетраметилурония) в присутствии HBTU при применении литиевой соли (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата (100 мг, 0,282 ммоль, 1 экв.) и 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (68 мг, 0,339 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью ВЭЖХ с получением *трет*-
10 бутил-(R)-циклопропил(1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата. ЖХ-МС (ES+) 492 (M+H)+

Согласно Способ Е Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ при применении

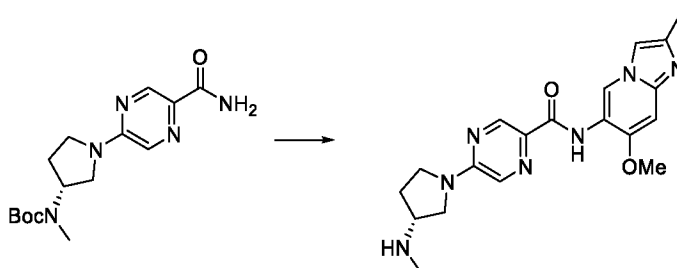
трет-бутил-(R)-циклопропил(1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (25 мг, 0,0509 ммоль, 1 экв.).
15 Реакционную смесь очищали с помощью ВЭЖХ с получением (R)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 392 (M+H)+, время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,15 (s, 1H), 9,07 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,69 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,33 (dd, J=1,2, 1,9 Гц, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,94 (s, 1H), 0,40 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H).
20

Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры, используя в качестве исходных веществ (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту
25 и указанный амин. Конечные продукты выделяли с помощью SCX и/или препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные

Пример 179		6-метокси-2-метилпирразоло[1,5-а]пиридин-5-амин·2HBr	ЖХ-МС (ES+) 408 (M+H)⁺, время удерживания 2,94 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,00 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,83 - 3,61 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 2,14 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 0,63 - 0,62 (m, 4H).

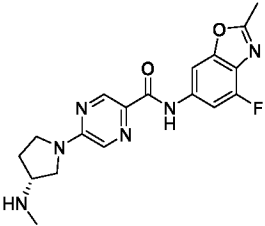
Пример 180 (R)-N-(7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид



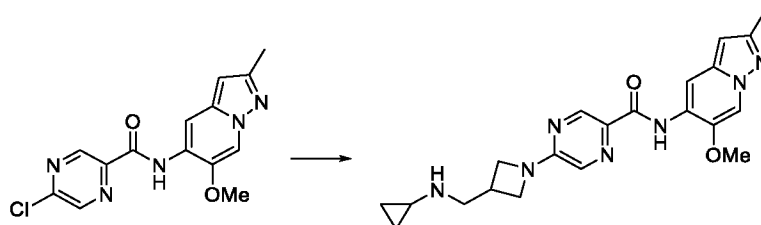
- 5 Согласно **Способ F** Условия реакции сочетания в присутствии CuI при применении *трет*-бутил-(R)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (100 мг, 0,311 ммоль, 1 экв.) и 6-бром-7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридина (97 мг, 0,404 ммоль, 1,3 экв.). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и промывали водную фазу с помощью EtOAc (×3).
- 10 Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(R)-(1-(5-((7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ЖХ-МС (ES+) 482 (M+H)⁺.
- 15 Согласно **Способ E** Снятие Вос-защиты с помощью ТФУ при применении *трет*-бутил-(R)-(1-(5-((7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (21 мг, 0,0436 ммоль, 1 экв.). Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток загружали в 1 г картридж SCX г и элюировали с помощью MeOH, а затем с применением 7M NH₃ в MeOH.
- 20 Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(7-метокси-2-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,86 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,76 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,0 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 5H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,92 (s, 1H).

Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры, используя в качестве исходных веществ *трет*-бутил-(R)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат и указанный бромсодержащий гетероцикл.

Пример	Структура	Het-Br	Аналитические данные
Пример 181		6-бром-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол	ЖХ-МС (ES+) 371 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,58 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,58 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,85 (dd, J=2,2, 12,9 Гц, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 3H), 3,40 (d, J=11,2 Гц, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,92 - 1,92 (m, 1H).

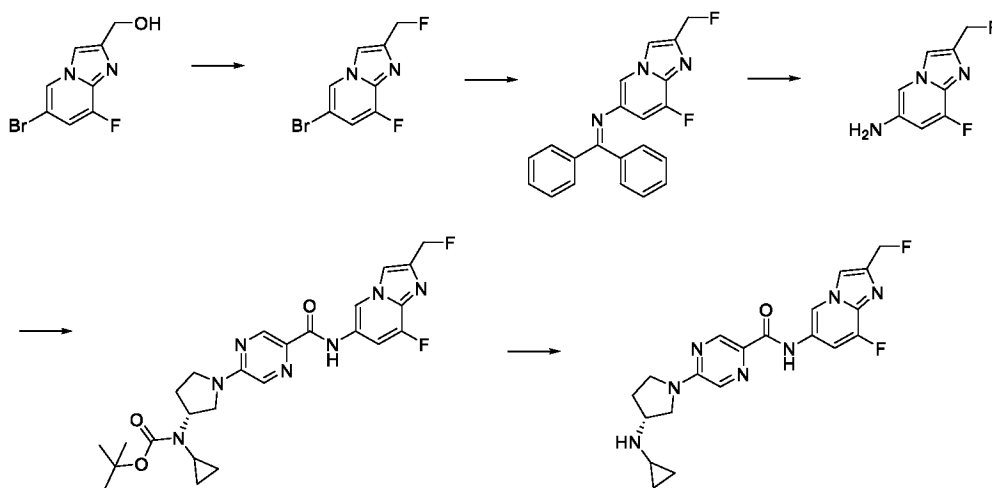
Пример 182: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-N-(6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиазин-2-карбоксамида



Согласно способу D (вытеснение S_NAr) при применении 5-хлор-N-(6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиазин-2-карбоксамида (150 мг, 0,312 ммоль, 1 экв.) и N-(азетидин-3-илметил)циклопропанамина 2HCl (124 мг, 0,623 ммоль, 2 экв.). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc и разделяли полученные фазы. Водную фазу промывали с помощью EtOAc (×2) и объединенные органические вещества промывали соевым раствором, высушивали (с применением

фильтровальной бумаги с разделением фаз) и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(6-метокси-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 408 (M+H)⁺, время удерживания 4,04 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,98 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,21 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,85 (dd, J=5,0, 9,2 Гц, 2H), 2,90 - 2,84 (m, 2H), 2,38 - 2,38 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,22 - 0,18 (m, 2H).

10 **Пример 183:** (*R*)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



(6-Бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метанол (200 мг, 0,82 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали смесь на ледяной бане. Добавляли по каплям DAST (трифторид диэтиламинсера) (0,16 мл, 1,22 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 18 часов. Реакцию охлаждали на ледяной бане и гасили насыщенным гидрокарбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ (×2), при этом полученные фазы разделяли с применением фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc/циклогексан, с получением указанного *продукта*.

6-Бром-8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиридин (118 мг, 0,48 ммоль) растворяли в ТГФ (4 мл). Добавляли бензофенонимин (87 мг, 0,48 ммоль) и карбонат цезия (233 мг, 0,72 ммоль) и дегазировали реакционную смесь азотом в течение 15 минут. К смеси добавляли *rac*-BINAP (30 мг, 0,048 ммоль) и ацетат палладия (11 мг, 0,048 ммоль) и дегазировали смесь азотом в течение еще 15 минут. Реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали при 70 °C в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной

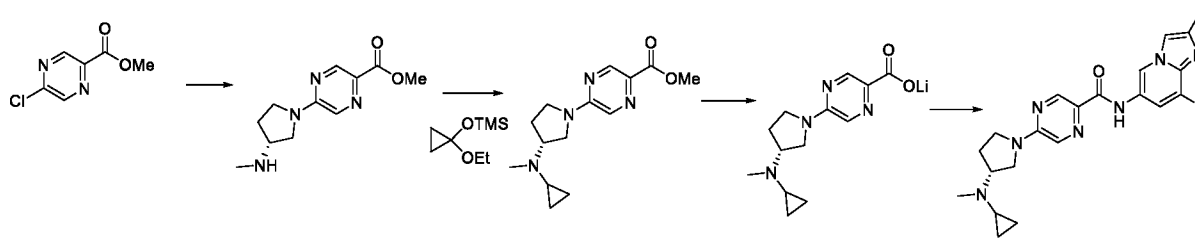
температуры и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением указанного *продукта*.

5 *N*-(8-Фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимин (127 мг, 0,37 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (4 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом путем элюирования метанолом, а затем 10% раствором 7N аммиака в метаноле/метаноле. Аммиачные фракции объединяли и
10 удаляли растворитель в вакууме с получением указанного *продукта*.

8-Фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (31 мг, 0,17 ммоль) и (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (60 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), затем добавляли триэтаноламин (0,5 мл) и HBTU (71 мг, 0,18 ммоль). Реакцию перемешивали при
15 комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме и очищали полученный остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного *продукта*.

трет-Бутил-(R)-циклопропил(1-(5-((8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (21 мг, 0,04 ммоль)
20 растворяли в ДХМ (1,7 мл) и добавляли ТФУ (0,3 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом путем элюирования метанолом, а затем 10% раствором 7N аммиака в метаноле/метаноле. Аммиачные фракции объединяли и удаляли растворитель в вакууме с
25 получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% 3:1 EtOAc:этанол/циклогексан, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 413 (M+H)⁺, время удерживания 2,25 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) $\square$ 10,48 (s, 1H), 9,32 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,30 (t, J=3,3 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 5,49 (d, J= 48,6 Гц, 1H), 3,71 - 3,51 (m, 4H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 2,14 – 2,07 (m, 2H), 1,95 (brs, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,20 (m, 2H).
30

Пример 184: (R)-5-(3-(циклопропил(метил)амино)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид



Метил-5-хлорпиазин-2-карбоксилат (377 мг, 2,19 ммоль), (R)-N-метилпирролидин-3-амин (219 мг, 2,19 ммоль), карбонат цезия (775 мг, 3 ммоль) и ДМФА (15 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 22 часов. Соли цезия удаляли путем фильтрации, промывая с помощью EtOAc. Объединенный органический фильтрат упаривали досуха в вакууме с получением метил-(R)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

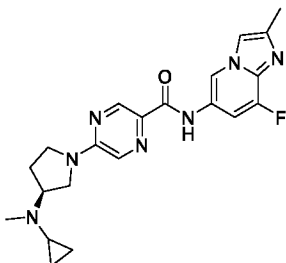
Объединяли (R)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,44 мл, 2,19 ммоль) и MeOH (30 мл). Добавляли цианоборогидрид натрия (151 мг, 2,4 ммоль), после чего добавляли AcOH (0,2 мл) и нагревали полученную смесь в системе разложения проб HotBlock до 55 °С в течение 3 дней. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (1×), высушивали (MgSO₄) и упаривали в вакууме с получением метил-(R)-5-(3-(циклопропил(метил)амино) пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

Метил-(R)-5-(3-(циклопропил(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), моногидрат гидроксида лития (81 мг, 1,92 ммоль), метанол (15 мл) и воду (2 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 50 °С в течение 23 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха в вакууме с получением (R)-5-(3-(циклопропил(метил)амино) пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилата лития, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии. ЖХ-МС (ES⁺) 263 (M+H)⁺ для кислоты.

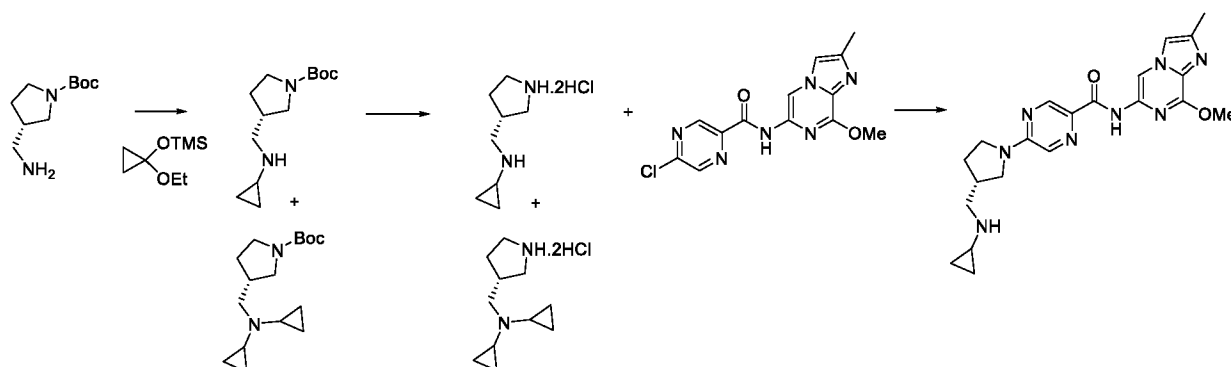
(R)-5-(3-(Циклопропил(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксилат лития (107 мг, 0,4 ммоль), 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-амин (66 мг, 0,4 ммоль), HBTU (152 мг, 0,4 ммоль), триэтиламин (0,5 мл) и ДМФА (3 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,81 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76

(d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 3,89 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,56 - 3,39 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 1H), 2,34 (d, J=3,3 Гц, 6H), 2,22 - 2,22 (m, 1H), 2,05 - 1,97 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 0,52 - 0,49 (m, 2H), 0,42 - 0,34 (m, 2H).

- 5 Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 185		ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,80 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,78 - 3,73 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 2,34 (d, J=3,4 Гц, 6H), 2,27 - 2,23 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 0,51 (dd, J=1,8, 6,5 Гц, 2H), 0,43 - 0,35 (m, 2H).

- 10 **Пример 186:** (S)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-a]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид

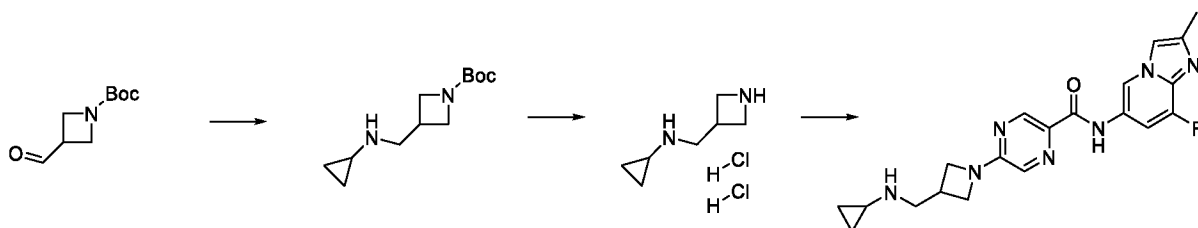


- Объединяли (S)-3-(аминометил)-1-Вос-пирролидин (855 мг, 4,27 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,86 мл, 4,27 ммоль, 1,00 экв.) и метиловый спирт (50,00 мл). Добавляли цианоборогидрид натрия (295 мг, 4,70 ммоль, 1,10 экв.), после чего добавляли уксусную кислоту (0,20 мл). Далее реакцию нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °С в течение 18 часов. Затем реакционную смесь
- 15

охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном, промывали 10% раствором NaOH, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением смеси *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-(*S*)-3-((дициклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата, которую применяли непосредственно на следующей стадии.

Смесь *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата и *трет*-бутил-(*S*)-3-((дициклопропиламино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (868 мг, 3,61 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (10,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль, 5,54 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением смеси дигидрохлорида *N*-[[[(3*R*)-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамин и дигидрохлорида (*R*)-*N*-циклопропил-*N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин, которую применяли непосредственно на следующей стадии. 5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (67 мг, 0,210 ммоль, 1,00 экв.), смесь дигидрохлорида *N*-[[[(3*R*)-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамин и дигидрохлорида (*R*)-*N*-циклопропил-*N*-(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин (93 мг, 0,436 ммоль, 2,08 экв.), карбонат цезия (200 мг, 0,614 ммоль, 2,92 экв.) и *N,N*-диметилформамид (3,00 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 3,5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Соли цезия удаляли путем фильтрации и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-[(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 423 (M+H)⁺, время удерживания 2,15 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (t, J=3,6 Гц, 1H), 2,38 (s, 4H), 2,14 - 2,08 (m, 2H), 1,77 (t, J=5,4 Гц, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,26 (dd, J=1,6, 3,5 Гц, 2H).

Пример 187: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



трет-Бутил-3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-карбоксилат:

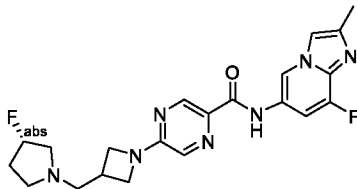
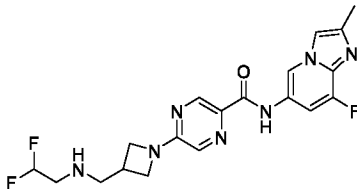
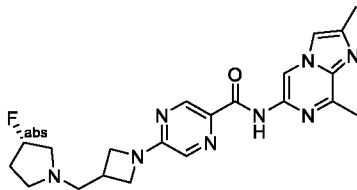
Циклопропиламин (2,1 мл, 29,7 ммоль), *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (5,00 г, 27,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (12,59 г, 59,4 ммоль) объединяли в дихлорметане (50,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (200 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и солевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *указанного в заголовке соединения*, которое направляли непосредственно на следующую стадию.

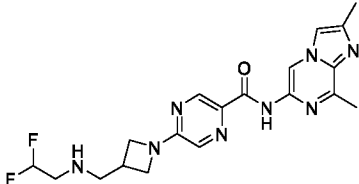
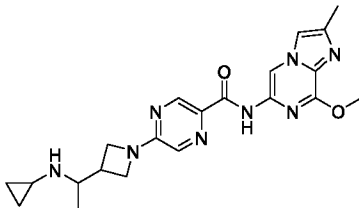
N-(азетидин-3-илметил)циклопропанамин:

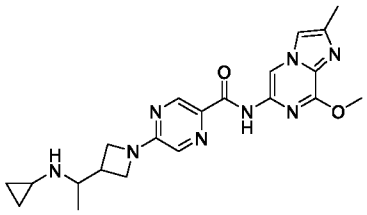
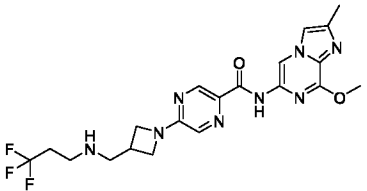
трет-Бутил-3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-карбоксилат (2,15 г, 9,50 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М хлористый водород в диоксане (12 мл, 47,5 ммоль, 5,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (15,00 мл) при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего концентрировали досуха с получением *указанного в заголовке соединения*, которое направляли непосредственно на следующую стадию.

Дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамина (129 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (847 мг, 2,60 ммоль, 4,00 экв.) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (199 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал присутствие продукта. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки с применением препаративной ВЭЖХ с последующим растиранием с Et₂O получали 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,8 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,91 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,7, 12,9 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,88 (dd, J=5,0, 9,0 Гц, 2H), 2,95-2,88 (m, 3H), 2,42 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,12-2,09 (m, 1H), 0,42 - 0,38 (m, 2H), 0,25-0,22 (m, 2H).

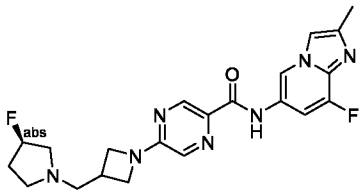
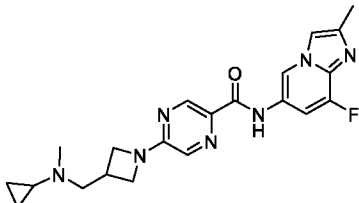
Дополнительные аналоги получали с применением аналогичных химических соединений, за исключением применения **способа С** для снятия Вос-защиты с коммерчески доступных или синтезированных аминов. В качестве солей HCl применяли некоторые амины. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

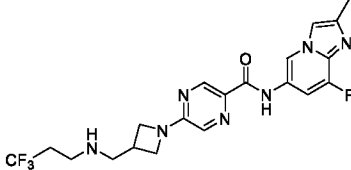
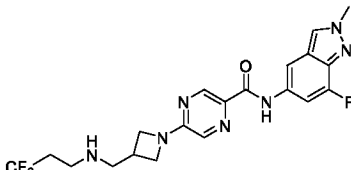
Пример	Структура	Амин	Аналитические данные
Пример 188		дигидрохлорид (S)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина	ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,57 (dd, J=2,0, 12,9 Гц, 1H), 5,30 - 5,26 (m, 0,5H), 5,16 - 5,12 (m, 0,5H), 4,29 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,6, 9,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,90 - 2,57 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,79 (m, 1H).
Пример 189		дигидрохлорид N-(азетидин-3-илметил)-2,2-дифторэтан-1-амин	ЖХ-МС (ES+) 420 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,77 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,4 Гц, 1H), 6,01 (tt, J=4,6, 56,1 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=8,2, 8,2 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=4,6, 9,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,23 (s, 1H).
Пример 190		(S)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидиндигидрохлорид	ЖХ-МС (ES+) 425,385 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,4

			Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 1H).
Пример 191		дигидрохлорид <i>N</i> -(азетидин-3-илметил)-2,2-дифторэтан-1-амина	ЖХ-МС (ES+) 417,36 (M+H)+, время удерживания 3,43 мин (аналитический метод BicarbBENCH18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 6,01 (tt, J=4,2, 56,5 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=4,8, 9,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,26 - 2,23 (m, 1H).
Пример 192	 Энантиомер 1	дигидрохлорид <i>rac</i> - <i>N</i> -(1-(азетидин-3-ил)этил)циклопропамина	ЖХ-МС (ES+) 423,425 (M+H)+, время удерживания 3,86 мин (аналитический метод BicarbBENCH18). Время удерживания 19,7 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEASO 20% IPA SOL3). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,88 (s, 1H), 8,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,99 - 3,84 (m, 2H), 2,90

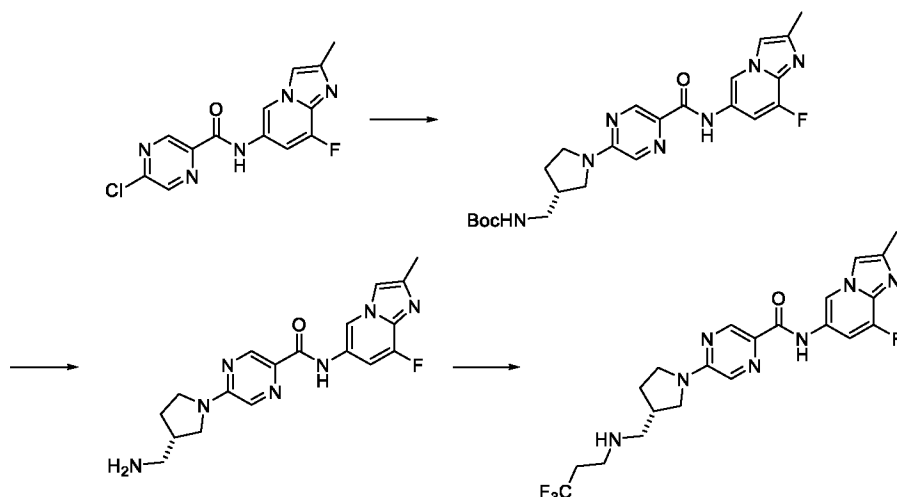
			- 2,81 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,43 - 0,12 (m, 4H).
Пример 193	 Энантиомер 2	дигидрохлорид <i>rac</i> - <i>N</i> -(1-(азетидин-3-ил)этил)циклопропамина	ЖХ-МС (ES+) 423,425 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,86 мин (аналитический метод BicarbBEHC18). Время удерживания 15,88 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEAISSO 20% IPA SOL3). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,89 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 3,99 - 3,85 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,65 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,23 (s, 1H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,43 - 0,12 (m, 4H).
Пример 194		<i>N</i> -(азетидин-3-илметил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин-бис-трифторацетат	ЖХ-МС (ES+) 465 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,25 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,51 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,89 (dd, J=5,3, 9,2 Гц, 2H), 3,32 - 3,30 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,90 (dd, J=7,7, 14,6 Гц, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 4H), 2,47 - 2,37 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).

Пример 195		<i>N</i> -(азетидин-3-илметил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин-бис-трифторацетат	ЖХ-МС (ES+) 449 (M+H)+, время удерживания 2,19 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 2,93 - 2,89 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,41 - 2,40 (m, 5H), 2,03 (s, 1H).
Пример 196		1-(азетидин-3-илметил)-3-метоксиазетидин	ЖХ-МС (ES+) 426 (M+H)+, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=2,1, 13,2 Гц, 1H), 4,22 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 3,96 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,87 - 2,78 (m, 3H), 2,69 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).
Пример 197		дигидрохлорид 1-(азетидин-3-илметил)-3-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирролина	ЖХ-МС (ES+) 440 (M+H)+, время удерживания 1,83 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,56 (dd, J=1,5, 12,9 Гц, 1H), 4,27 (dd, J=8,5, 8,5 Гц,

			2H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02 - 2,95 (m, 1H), 2,73 - 2,67 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,03 - 1,93 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H).
Пример 198		дигидрохлорид (<i>R</i>)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина	ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H)+, время удерживания 3,41 мин (аналитический метод BicarbBENCH18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,56 (dd, J=1,9, 13,2 Гц, 1H), 5,31 - 5,26 (m, 1H), 5,16 - 5,11 (m, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,6, 9,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,57 (m, 3H), 2,34 (s, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H).
Пример 199		дигидрохлорид <i>N</i> -(азетидин-3-илметил)- <i>N</i> -метилциклопропанамина	ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)+, время удерживания 3,76 мин (аналитический метод BicarbBENCH18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,4, 13,0 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,82 (dd, J=5,5, 9,1 Гц, 2H), 3,10 - 3,03 (m, 1H), 2,79 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,33 - 0,28 (m,

			2H), 1,03 (d, J=6,3 Гц, 3H), 0,44 - 0,12 (m, 4H).
Пример 202		<i>N</i> -(азетидин-3-илметил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин-бис-трифторацетат	ЖХ-МС (ES+) 452 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 3,88 (dd, J=5,3, 9,1 Гц, 2H), 2,94 - 2,88 (m, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 3H), 2,48 - 2,36 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 2,03 (m, 2H).
Пример 203		<i>N</i> -(азетидин-3-илметил)-3,3,3-трифторпропан-1-амин-бис-трифторацетат	ЖХ-МС (ES+) 452 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,65 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,5, 13,7 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,88 (dd, J=5,2, 9,1 Гц, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 2,48 - 2,34 (m, 3H), 2,00 - 1,99 (m, 1H).

Пример 204: (*R*)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-5-(7-(метиламино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пирозин-2-карбоксамид



5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (300 мг, 0,98 ммоль), *трет*-бутил-(*R*)-(пирролидин-3-илметил)карбамат (272 мг, 1,36 ммоль) и триэтиламин (0,19 мл, 1,40 моль) суспендировали в диоксане (3,5 мл) и нагревали до 140 °С в микроволновом реакторе в течение 30 минут. Смесь концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-(*S*)-((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата, который сразу же применяли на следующей стадии.

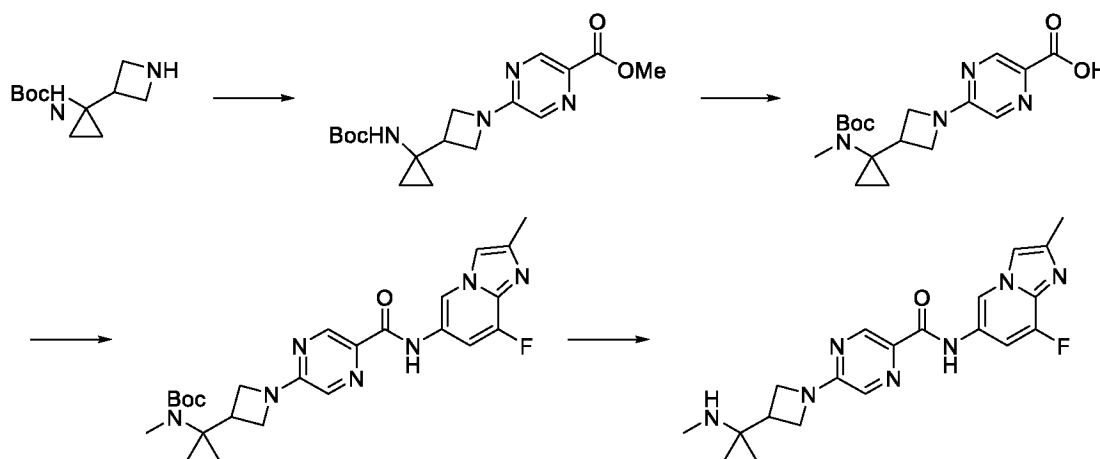
трет-Бутил-(*S*)-((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат (неочищенное вещество, полученное на предыдущей стадии) растворяли в MeOH (10 мл) и обрабатывали смесью 4 М HCl/диоксан (2,3 мл, 9,11 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов реакционную смесь концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ (10 мл) и водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные экстракты ДХМ высушивали (MgSO₄) и концентрировали с получением неочищенного (*S*)-5-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида, который применяли на следующей стадии.

(*S*)-5-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (49,7 мг неочищенного вещества, полученного на предыдущей стадии) растворяли в MeOH (1 мл) и CHCl₃ (1 мл) при комнатной температуре. Добавляли NaBH₃CN (14,9 мг, 0,24 ммоль), AcOH (10 мг, 0,17 ммоль) и 3,3,3-трифторпропаналь (30,3 мг, 0,27 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(((3,3,3-трифторпропил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 466 (M+H)⁺, время удерживания 2,05 мин (аналитический метод

AcHSSC18); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,76 - 8,75 (m, 1H), 7,97 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,90 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,79 - 2,56 (m, 4H), 2,49 - 2,37 (m, 2H), 2,35 (d, $J=0,7$ Гц, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H).

5

Пример 205: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-(метиламино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



Согласно способу **D** при применении *трет*-бутил-(1-(азетидин-3-ил)циклопропил)карбамата (229 мг, 1,08 ммоль) и метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилата (193 мг, 1,12 ммоль) с получением неочищенного метил-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата, который применяли на следующей стадии.

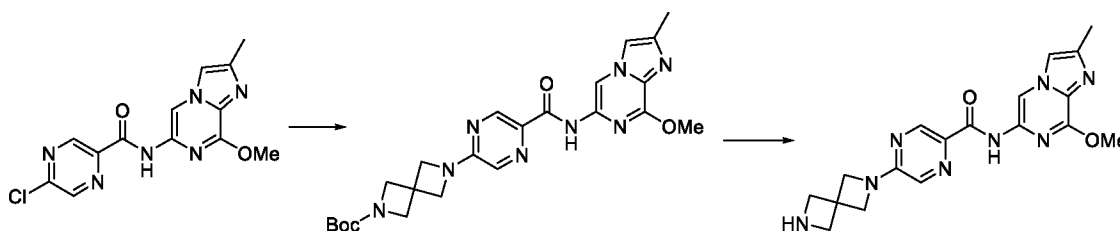
Раствор метил-5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата (80 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (4 мл) обрабатывали NaH (60 % масс. в масле, 38 мг, 0,95 ммоль) в атмосфере N_2 при комнатной температуре. После перемешивания в течение 10 минут добавляли MeI (30 мкл, 0,48 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 часов. Добавляли NaOH (3,75 М в H_2O , 0,5 мл) (**ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ:** выделялся газ) и продолжали перемешивание в течение 1,5 часов. По прошествии этого времени анализ методом ЖХ-МС показал полный гидролиз сложного эфира с образованием карбоновой кислоты. Смесь подкисляли до pH 1 с применением 2 М HCl и экстрагировали посредством EtOAc (2×20 мл); объединенные экстракты высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенной 5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты, которую применяли на следующей стадии.

Согласно способу **H** при применении 5-(3-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой

кислоты (120 мг вещества, полученного на предыдущей стадии) и 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (38 мг, 0,23 ммоль) с получением неочищенного *трет*-бутил-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)азетидин-3-ил)циклопропил)(метил)карбамата, который применяли на следующей

стадии. Согласно способу Е при применении *трет*-бутил-(1-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)азетидин-3-ил)циклопропил)(метил)карбамата (неочищенное вещество, полученное на предыдущей стадии) получали *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-(метиламино)циклопропил)азетидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,21 (s, 1H), 9,09 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,83 - 6,79 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 0,73 - 0,63 (m, 4H).

Пример 206: *N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-(2,6-диазаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиазин-2-карбоксамид



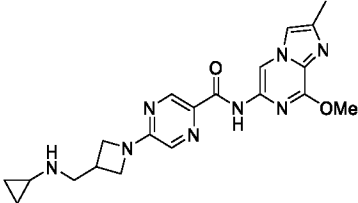
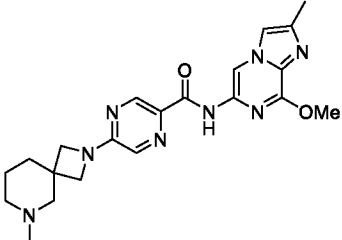
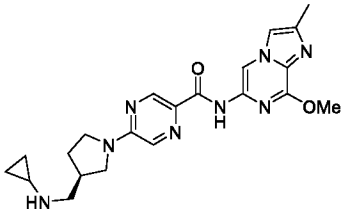
5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (115 мг, 0,36 ммоль), *трет*-бутил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат, геммоксалатную соль (88 мг, 0,36 ммоль), карбонат цезия (325 мг, 1 ммоль) и диоксан (10 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали для удаления солей цезия. Фильтрат упаривали досуха в вакууме с получением *трет*-бутил-6-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-6-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), дихлорметан (10 мл) и ТФУ (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали досуха в вакууме, затем растворяли в MeOH и перемешивали над Na₂CO₃ в

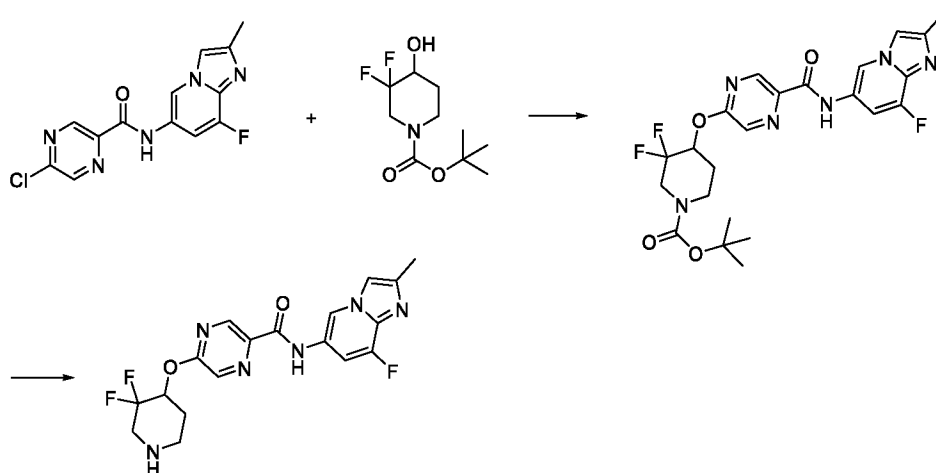
течение 5 минут. Смесь пропускали через картридж isolute NH₂ путем промывания с применением MeOH и упаривали фильтрат досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 381 (M+H)⁺, время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,28 (s, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,65 (s, 4H), 2,35 (s, 3H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

10

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 207		ЖХ-МС (ES ⁺) 409 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,05 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,89 (dd, J=5,0, 9,2 Гц, 2H), 2,91 - 2,88 (m, 3H), 2,37 (s, 4H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H).
Пример 208		ЖХ-МС (ES ⁺) 423 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,63 мин (аналитический метод BicarbBEHC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,50 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 4H), 2,46 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,65 - 1,65 (m, 2H), 1,53 (dd, J=5,4, 5,4 Гц, 2H).
Пример 209		ЖХ-МС (ES ⁺) 423 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,15 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,05 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,51 - 2,50 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,27 - 0,24 (m, 2H).

Пример 210: 5-((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксаимд

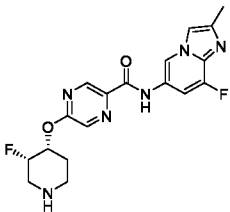
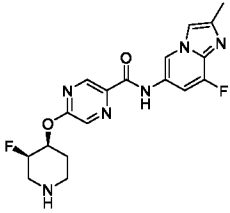


трет-Бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (58, 0,245 ммоль)

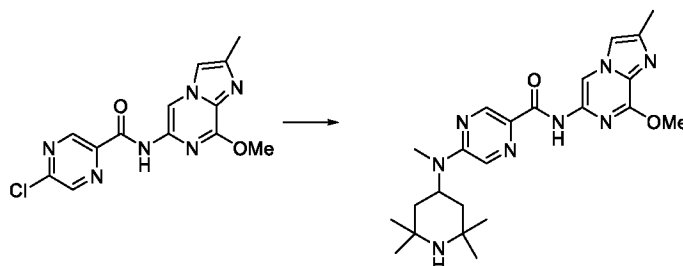
5 добавляли к суспензии NaH (15 мг, 0,368 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли 5-хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксаимд (75 мг, 0,245 ммоль) и перемешивали реакцию при 90 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном (×2) и объединенный органический раствор высушивали с применением MgSO₄ и упаривали досуха. Неочищенную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,83 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,92 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,57 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,81 (d, J=13,9 Гц, 1H), 3,75 - 3,67 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 1,81 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

трет-Бутил-3,3-дифтор-4-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат (117 мг, 0,231 ммоль), метанол (1 мл), диоксан (3 мл) и 4N HCl в диоксане (0,72 мл, 2,9 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали неочищенное вещество посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-((3,3-дифторпиперидин-4-ил)окси)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксаимда. ЖХ-МС (ES⁺) 407 (M+H)⁺, время удерживания 1,92 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,80 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,91 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 5,69 - 5,59 (m, 1H), 3,22 - 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,75 - 2,70 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ и коммерчески доступных спиртов.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 211		ЖХ-МС (ES+) 389 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,77 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 2,85 (dd, J=14,0, 32,0 Гц, 1H), 2,70 - 2,59 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H).
Пример 212		ЖХ-МС (ES+) 389 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,77 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,89 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,49 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 5,44 - 5,33 (m, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,67 - 2,59 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 2H).

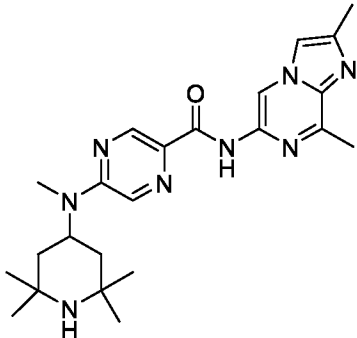
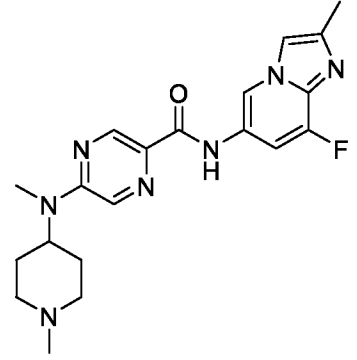
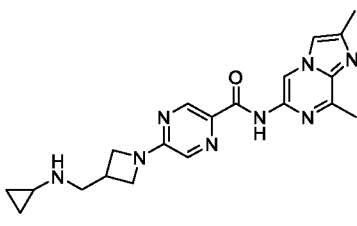
5 **Пример 213:** *N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид



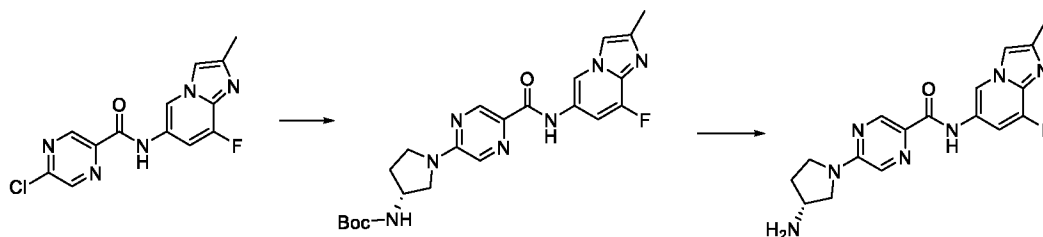
5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (100 мг, 0,314 ммоль, 1,00 экв.), *N*-2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (100 мг, 0,587 ммоль, 1,87 экв.), 1,4-диоксан (5,00 мл) и триэтиламин (0,25 мл, 1,79 ммоль, 5,72 экв.) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в микроволновой печи до 145 °С в течение 45 минут. Реакционная смесь не достигала указанной температуры – вследствие плохого поглотителя СВЧ-излучения. Добавляли воду (0,5 мл) и нагревали реакционную

смесь до 145 °С в течение 1 часа 45 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, растирали с водой и высушивали в вакуумной печи с получением *N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)-5-[метил-(2,2,6,6-тетраметил-4-пиперидил)амино]пирозин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 453 (M+H)⁺, время удерживания 2,42 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,53 - 1,51 (m, 4H), 1,27 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 214		ЖХ-МС (ES+) 437 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,36 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,54 - 1,43 (m, 4H), 1,26 (s, 6H), 1,11 (s, 6H).
Пример 215		ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,17 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,52 - 4,52 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,89 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,60 (d, J=10,2 Гц, 2H).
Пример 216		ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,91 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,4, 8,4 Гц, 2H), 3,89 (dd, J=4,9, 9,0 Гц, 2H), 2,97 - 2,88 (m, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H).

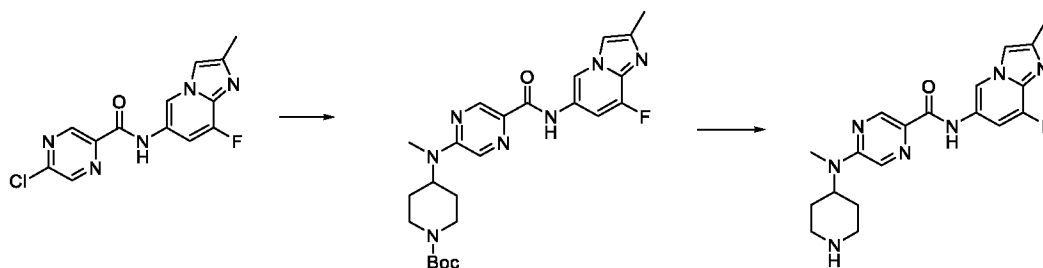
Пример 217: (*R*)-5-(3-аминопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (127 мг, 0,415 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (271 мг, 0,831 ммоль, 2,00 экв.), (*R*)-3-(Вос-амино)пирролидин (77 мг, 0,415 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (15 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 4 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли соли цезия путем фильтрации. Фильтрат
10 концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 456 (M+H)⁺.

трет-Бутил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамат (189 мг, 0,415 ммоль, 1,00 экв.),
15 метиловый спирт (10 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (0,10 мл, 0,415 ммоль, 1,00 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-[(3*R*)-3-аминопирролидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 356 (M+H)⁺, время удерживания
20 1,67 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,3 Гц, 1H), 3,73 - 3,55 (m, 4H), 3,28 - 3,26 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,12 - 1,75 (m, 4H).

Пример 218: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(метил(пиперидин-4-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид
25

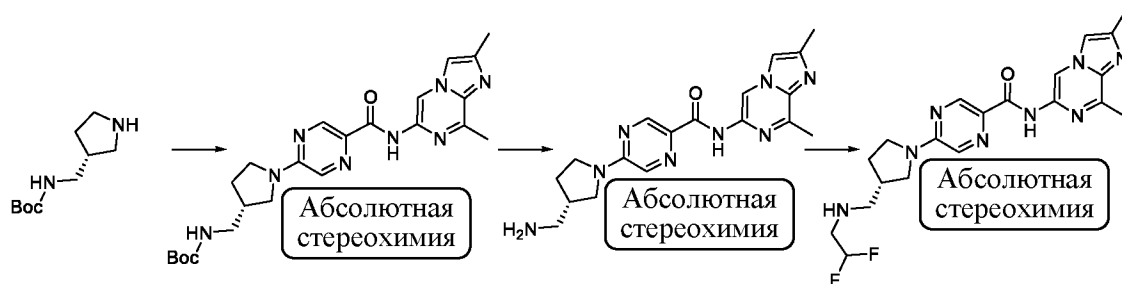


5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (100 мг, 0,327 ммоль, 1,00 экв.), 1-Вос-4-(метиламино)пиперидин (0,075 мл, 0,350 ммоль, 1,07 экв.), карбонат цезия (200 мг, 0,614 ммоль, 1,88 экв.) и 1,4-диоксан (15,00 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение 20 часов.

- 5 Анализ методом ЖХ-МС (при применении кислоты) показал преимущественно исходное вещество с временем удерживания = 1,16 минут 306/308, небольшой целевой пик с временем удерживания = 1,54 минут 484. Добавляли диизопропилэтиламин (0,5 мл) и нагревали реакционную смесь до 100 °С в течение 4 дней. Реакцию охлаждали до комнатной температуры. Отфильтровывали соли цезия, промывая с применением EtOAc.
- 10 Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-[[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-метиламино]пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (ES⁺) 484 (M+H)⁺.

- трет*-Бутил-4-[[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-метиламино]пиперидин-1-карбоксилат (30 мг, 0,0620 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (3,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (3,0 мл, 12,0 ммоль, 193 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-[метил(4-пиперидил)амино]пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 384 (M+H)⁺, время удерживания 1,80 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,71 (dd, J=12,0, 12,0 Гц, 1H), 3,23 - 3,14 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,78 (dd, J=10,4, 12,4 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 - 1,76 (m, 2H), 1,66 (d, J=10,3 Гц, 2H).
- 25

Пример 219: (*S*)-5-(3-((2,2-дифторэтил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Согласно способу **D** (вытеснение посредством S_NAr), используя в качестве исходных веществ 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (300 мг, 1,00 ммоль) и *трет*-бутил-(*R*)-(пирролидин-3-илметил)карбамат (238 мг, 1,20 ммоль), нагревали указанную смесь в течение 24 часов и получали *трет*-бутил-(*S*)-((1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат.

Согласно способу **L** (снятие Вос-защиты с помощью HCl) при применении *трет*-бутил-(*S*)-((1-(5-((2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (130 мг, 0,28 ммоль) и перемешивании при комнатной температуре в течение 67 часов. После очистки с помощью SCX получали (*S*)-5-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид, который применяли как таковой на следующей стадии.

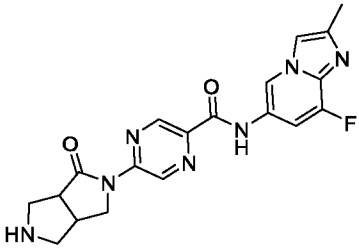
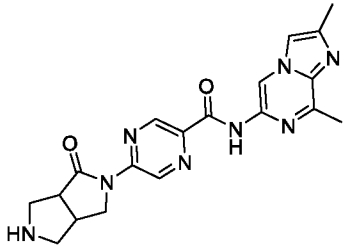
(*S*)-5-(3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,41 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл). Затем добавляли триэтиламин (0,13 мл, 0,90 ммоль), карбонат калия (85 мг, 0,61 ммоль) и 2,2-дифторэтилтрифторметансульфонат (0,076 мл, 0,57 ммоль) и нагревали полученную смесь до 70 °C в течение 20 часов. Смесь затем загружали на силикагель и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% [EtOAc:EtOH=3:1]/циклогексан, с получением (*S*)-5-(3-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 431 (M+H)⁺, время удерживания 2,04 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 - 8,04 (m, 2H), 6,07 (tt, J=4,2, 56,5 Гц, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,61 - 3,53 (m, 1H), 3,33 (dd, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 2,98 (ddd, J=16,0, 16,0, 4,3 Гц, 2H), 2,79 - 2,65 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 1,77 (m, 1H).

Следующий аналог получали посредством восстановительного аминирования с тем же альдегидом, но с применением другого амина в качестве исходного вещества.

Пример	Структура	Амин	Аналитические данные

который регистрировали вместе с менее чистыми фракциями, применяемыми для последующих химических реакций. ЖХ-МС (ES+) 463 (M+H)⁺, время удерживания 2,27 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,62 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 - 7,98 (m, 2H), 3,75 - 3,63 (m, 2H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,26 (dd, J=7,2, 11,1 Гц, 1H), 2,79 - 2,73 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 6H), 2,13 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,73 (m, 1H).

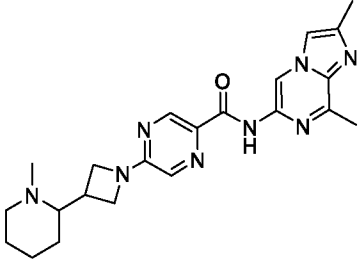
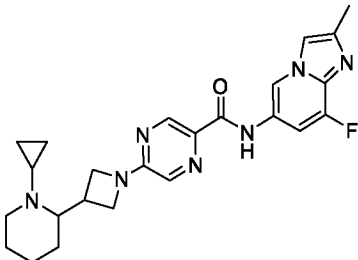
Следующие аналоги лактама получали посредством Способ Р (Pd-катализируемое амидирование) с применением коммерческих амидов с последующим снятием Вос-защиты посредством способа С (снятие Вос-защиты с помощью HCl) и очищали конечные соединения с помощью ахиральной СФХ.

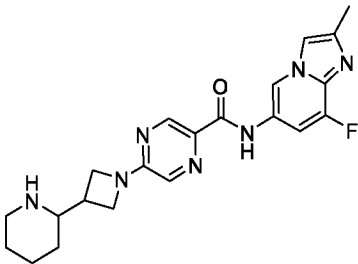
Пример	Структура	Амид	Аналитические данные
Пример 222 (рас, цис)		<i>трет</i> -бутил-4-оксогексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,75 мин (аналитический метод BicarbVENHC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (s, 1H), 9,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,11 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,76 (dd, J=3,1, 11,5 Гц, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). ¹⁹ FMR (376 МГц, d6 ДМСО) δ -132 ppm.
Пример 223 (рас, цис)		<i>трет</i> -бутил-4-оксогексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (br s, 1H), 9,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,75 (dd, J=2,9, 11,4 Гц, 1H), 3,30 - 3,27 (m, 1H),

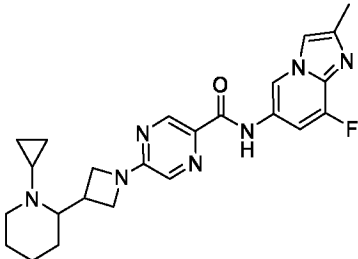
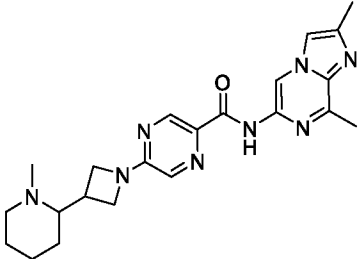
			3,23 - 3,17 (m, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)

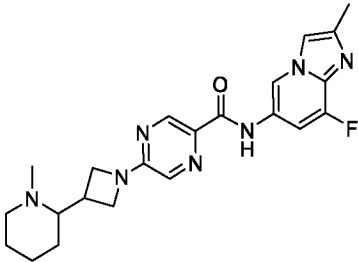
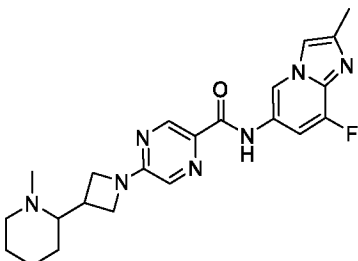
Дополнительные аналоги получали согласно **способу D** (вытеснение S_NAr) при применении соответствующего фрагмента хлорпиразина и указанных аминов, либо коммерческих, либо описанных в разделе промежуточных продуктов.

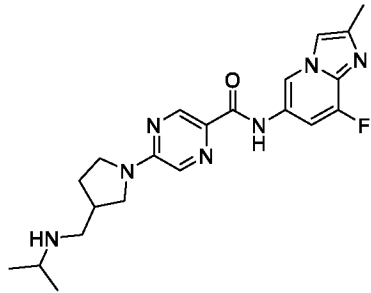
5

Пример 224 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	2-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидин·2HCl	ЖХ-МС (ES⁺) 421 (M+H)⁺, время удерживания 2,06 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 5,39 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEAIISO 30% IPA SOL3); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=8,8, 8,8 Гц, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 2H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,76 - 2,67 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,18 - 2,06 (m, 5H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 1,25 - 1,21 (m, 1H), 1,11 - 1,08 (m, 1H).
Пример 225 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	2-(азетидин-3-ил)-1-циклопропилпиперидин·2HCl	ЖХ-МС (ES⁺) 450 (M+H)⁺, время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 18,01 мин (SFC1, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAIISO 50% IPA

			SOL3); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (с, 1H), 9,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,36 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=6,5, 9,0 Гц, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 1H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,78 - 1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,49 (m, 1H), 1,40 - 1,23 (m, 2H), 1,15 - 1,05 (m, 1H), 0,57 - 0,51 (m, 1H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,24 - 0,18 (m, 1H).
Пример 226 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	2-(азетидин-3-ил)пиперидин	ЖХ-МС (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 27,16 мин (SFC1, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEASIO 45% EtOH SOL2); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (с, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,1 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,2 Гц, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,07 (dd, J=5,7, 9,1 Гц, 1H), 3,98 (dd, J=5,5, 9,1 Гц, 1H), 2,96 (d, J=12,4 Гц, 1H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,79 - 1,76 (m, 1H), 1,63 - 1,59 (m, 1H),

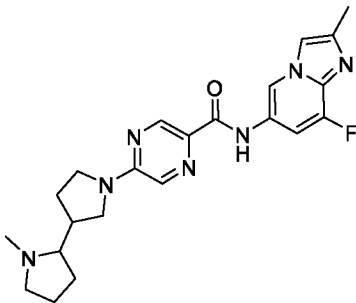
			1,53 - 1,50 (m, 1H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,01 - 0,93 (m, 1H).
Пример 227 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	2-(азетидин-3-ил)-1-циклопропилпиперидин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 450 (M+H)+, время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (с, 1H), 9,17 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=0,7, 3,1 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,37 (dd, J=8,8, 8,8 Гц, 1H), 4,20 (dd, J= 8,8, 8,8 Гц, 1H), 4,10 (dd, J=6,6, 9,0 Гц, 1H), 3,89 (dd, J=6,7, 8,7 Гц, 1H), 3,13 - 3,07 (m, 1H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,69 - 1,60 (m, 2H), 1,54 - 1,48 (m, 1H), 1,42 - 1,22 (m, 2H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,58 - 0,52 (m, 1H), 0,46 - 0,38 (m, 2H), 0,23 - 0,18 (m, 1H).
Пример 228 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	2-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидин·2HCl	ЖХ-МС (ES+) 421 (M+H)+, время удерживания 2,07 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,14 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=8,8, 8,8 Гц, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,18 - 2,05 (m, 5H), 1,72 - 1,61 (m, 2H), 1,55 -

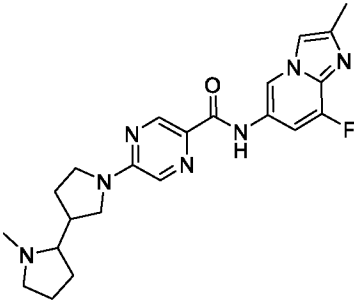
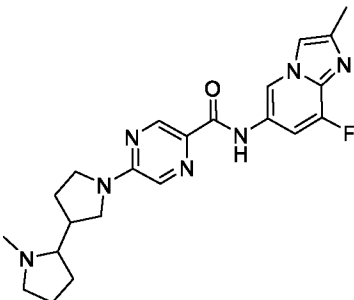
			1,43 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 1H).
Пример 229 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	2-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидин·2H Cl	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 5,92 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEAIISO 40% IPA SOL3); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=8,8, 8,8 Гц, 1H), 4,06 - 4,01 (m, 1H), 3,96 (t, J=8,0 Гц, 1H), 2,98 - 2,92 (m, 1H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,35 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 4H), 2,08 (dd, J=3,3, 11,5 Гц, 1H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,44 (m, 2H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) δ -132 ppm.
Пример 230 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	2-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидин·2H Cl	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 - 7,88 (m, 2H), 7,57 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=8,9, 8,9 Гц, 1H), 4,05 (t, J=7,6 Гц, 1H), 3,95 (t, J=8,1 Гц, 1H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,76 - 2,73 (m, 1H),

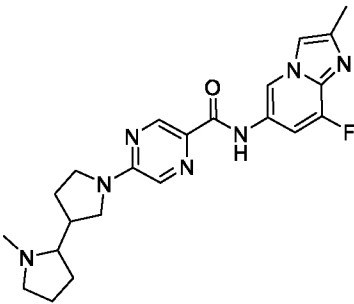
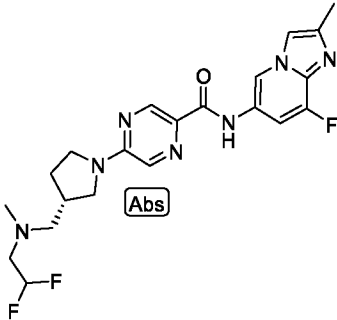
			2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 4H), 2,09 (d, J=11,7 Гц, 4H), 1,72 - 1,62 (m, 2H), 1,55 - 1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,08 (m, 2H).
Пример 231		<i>N</i> -(пирролидин-3-илметил)пропан-2-амин	ЖХ-МС (ES+) 412 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 3,82 - 3,68 (m, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,30 (dd, J=7,2, 11,0 Гц, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 1,85 - 1,76 (m, 1H), 1,04 (dd, J=3,4, 6,2 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,1 ppm.

Следующие соединения получали из хирально чистых описанных соединений с применением Способ Q (Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида).

5

Пример 232 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 1	Путем метилирования указанного амина NH	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=7,8, 10,6 Гц, 1H), 3,74 (dd, J=9,1, 9,1 Гц,

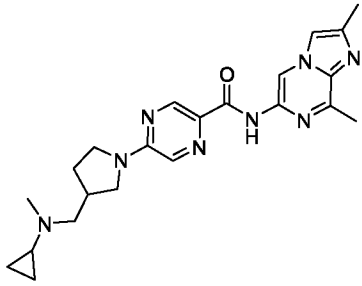
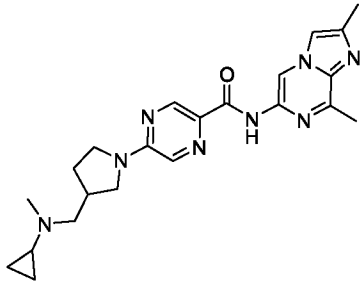
			1H), 3,48 - 3,41 (m, 1H), 3,22 (dd, J=10,0, 10,0 Гц, 1H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,35 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) δ -132 ppm.
Пример 233 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 2	Путем метилирования указанного амина NH	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,00 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=7,8, 10,7 Гц, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 1H), 3,46 (dd, J=7,5, 10,3 Гц, 1H), 3,23 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 3,00 - 2,95 (m, 1H), 2,48 - 2,40 (m, 1H), 2,35 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,88 - 1,74 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) δ -132 ppm.
Пример 234 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 3	Путем метилирования указанного амина NH	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 3,36 мин (аналитический метод ViscarbVENHC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,7, 3,2 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,1 Гц,

			1H), 3,77 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 1H), 3,61 (dd, J=8,4, 10,9 Гц, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,26 (t, J=9,9 Гц, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,35 - 2,31 (m, 6H), 2,19 - 2,10 (m, 2H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) □ -132 ppm.
Пример 235 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Стереизомер 4	Путем метилирования указанного амина NH	ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,26 (dd, J=9,0, 11,5 Гц, 1H), 3,00 - 2,94 (m, 1H), 2,67 - 2,58 (m, 0H), 2,33 (d, J=15,1 Гц, 6H), 2,18 - 2,10 (m, 2H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,70 - 1,52 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, d6 ДМСО) -132 ppm.
Пример 236 (Абсолютная стереохимия от коммерческого SM)		Восстановительное аминирование у вторичного амина	ЖХ-МС (ES+) 448 (M+H)+, время удерживания 2,04 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 6,13 (tt, J=4,3, 55,9 Гц, 1H),

			3,77 - 3,65 (m, 2H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 2H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,36 - 2,35 (m, 6H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,77 - 1,75 (m, 1H).

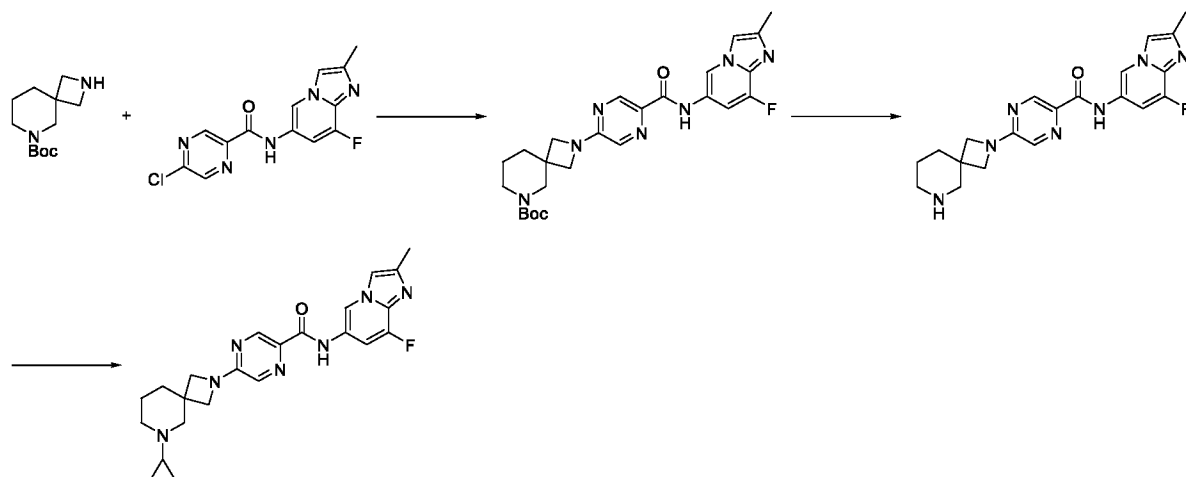
Следующие соединения получали из рацемического вторичного амина посредством Способ Q (Восстановительное аминирование в присутствии формальдегида) с последующим разделением методом хиральной СФХ.

5

Пример 237 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 1	Восстановительное аминирование у вторичного амина	ЖХ-МС (ES+) 421 (M+H)⁺, время удерживания 2,11 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,76 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,22 (dd, J=7,7, 10,8 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,36 - 0,27 (m, 2H)
Пример 238 (Абсолютная стереохимия, заданная произвольно)	 Энантиомер 2	Восстановительное аминирование у вторичного амина	ЖХ-МС (ES+) 421 (M+H)⁺, время удерживания 2,13 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,15 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,01 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,22 (dd, J=6,7, 11,1 Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s,

			3H), 2,31 (s, 3H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 1,71 - 1,63 (m, 2H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,36 - 0,27 (m, 2H)

Пример 239: 5-(6-циклопропил-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 Суспензию гидрохлорида *трет*-бутил-2,6-дiazаспиро[3,5]нонан-6-карбоксилата (174 мг, 0,663 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (156 мг, 0,510 ммоль) и триэтиламина (0,21 мл, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (4,70 мл) нагревали до 140 °C в микроволновой печи в течение 40 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества,

10 которое применяли без дополнительной очистки, предполагая количественный выход. МС (ES⁺) 496,5 [M+H]⁺.

Смесь *трет*-бутил-2-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилата (252 мг, 0,509 ммоль) в 4 М хлористом водороде в 1,4-диоксане (2,5 мл, 10,2 ммоль) и метилового спирта

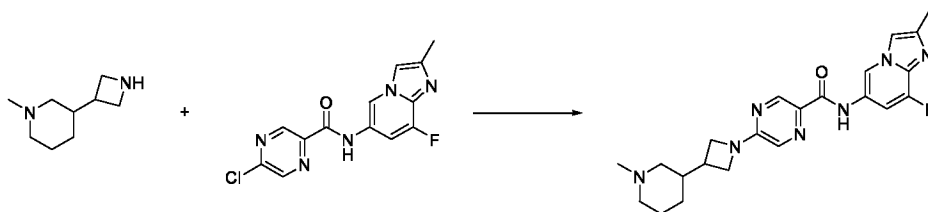
15 (2,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество помещали в метанол и пропускали через картридж SCX-2 (10 г), при этом полученный продукт элюировали в 2 М NH₃ в метаноле и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(2,8-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-

20 карбоксамид, который применяли без дополнительной очистки. МС (ES⁺) 396,4 [M+H]⁺.

Суспензию 5-(2,8-дiazаспиро[3,5]нонан-2-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (250 мг, 0,632 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,14 мл, 0,695 ммоль) и цианоборгидрида натрия

(48 мг, 0,759 ммоль) в метаноле (6 мл) и уксусную кислоту (0,1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 50 °С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-(8-циклопропил-2,8-
 5 диазаспиро[3,5]нонан-2-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-
 карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 436,4 [M+H]⁺, время удерживания 1,92 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,85 (d, J=8,9 Гц, 2H), 3,81 (d, J=8,9 Гц, 2H), 2,74 - 2,53 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,69 - 1,63 (m, 3H), 1,51 - 1,46 (m, 2H), 0,47 - 0,41 (m, 2H), 0,34 - 0,29 (m, 2H).

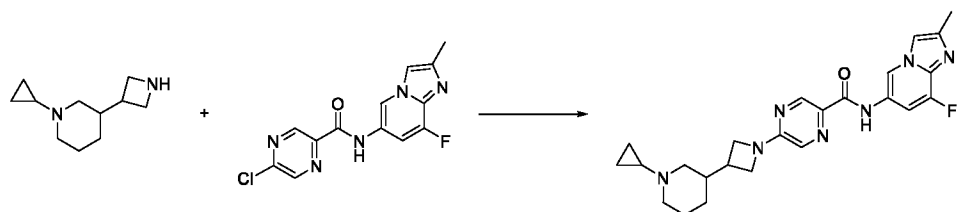
Пример 240: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-метилпиперидин-3-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



Энантиомер 1 + Энантиомер 2

Суспензию 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-
 карбоксамида (122 мг, 0,399 ммоль), гидрохлорида 3-(азетидин-3-ил)-1-метилпиперидина (80 мг, 0,421 ммоль) и карбоната цезия (520 мг, 1,60 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали до
 100 °С в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали и очищали неочищенное
 20 вещество с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 5-60% ACN(ацетонитрил)/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с
 получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(1-метилпиперидин-3-
 ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 424,4 [M+H]⁺, время
 25 удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,95 (dd, J=6,0, 8,8 Гц, 2H), 2,70 - 2,64 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,89 - 1,42 (m, 6H), 0,87 - 0,84 (m, 1H).

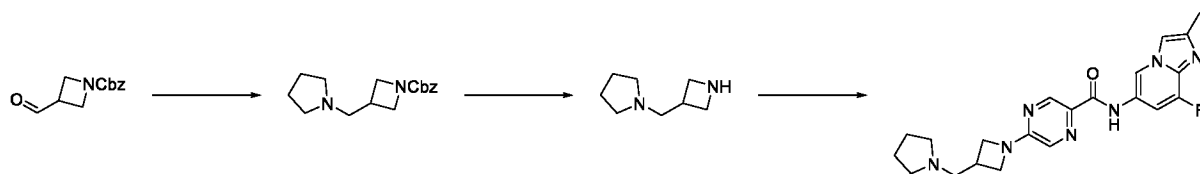
Пример 241: 5-(3-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Энантиомер 1 + Энантиомер 2

Смесь 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (91 мг, 0,299 ммоль), гидрохлорида (3-(азетидин-3-ил)-1-циклопропилпиперидина (70 мг, 0,324 ммоль) и карбоната цезия (389 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-(3-(1-циклопропилпиперидин-3-ил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 450,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,00 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 2H), 2,84 (dd, J=11,0, 11,0 Гц, 2H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,87 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 1,75 - 1,55 (m, 4H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 1H), 0,44 - 0,40 (m, 2H), 0,35 - 0,25 (m, 2H).

Пример 242: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



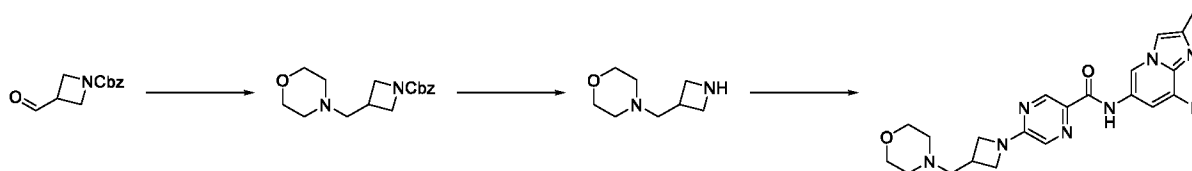
Смесь бензил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,912 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (425 мг, 2,01 ммоль) и пирролидина (0,084 мл, 1,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества.

К дегазированному раствору бензил-3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,474 ммоль) и 1-метил-1,4-циклогексадиена (1,1 мл, 9,48 ммоль) в этаноле (5,0 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на углероде (50 мг, 0,474

ммоль) и нагревали реакционную смесь до 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит. Элюент концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое далее использовали без дополнительной очистки. МС (ES+) 141,1 [M+H]⁺.

5 Смесь 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (111 мг, 0,362 ммоль), 1-(азетидин-3-илметил)пирролидина (66 мг, 0,471 ммоль) и карбоната цезия (472 мг, 1,45 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Sunfire C18
10 19×150 мм, 10 мкм, 5-60% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 410,4 [M+H]⁺, время удерживания 1,78 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,89 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,87
15 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=5,6, 9,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,72 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,49 – 2,43 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,72 - 1,67 (m, 4H).

Пример 243: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолинометил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



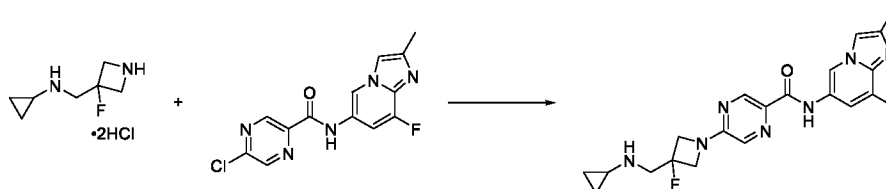
Смесь бензил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,912 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (425 мг, 2,01 ммоль) и морфолина (0,088 мл, 1,00 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную
25 смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества.

К дегазированному раствору бензил-3-(морфолинометил)азетидин-1-карбоксилата (160 мг, 0,551 ммоль) и 1-метил-1,4-циклогексадиена (1,2 мл, 11,0 ммоль) в этаноле (6,0 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на углероде (59 мг, 0,551
30 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 70 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали через целит. Элюент

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое далее использовали без дополнительной очистки. МС (ES+) 157,1 [M+H]⁺.

Смесь 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (117 мг, 0,384 ммоль), 4-(азетидин-3-илметил)морфолина (78 мг, 0,499 ммоль) и карбоната цезия (501 мг, 1,54 ммоль) в ДМФА (3,0 мл) нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колодка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолинометил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 426,4 [M+H]⁺, время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,46 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 3,86 (dd, J=5,6, 8,9 Гц, 2H), 3,58 (dd, J=4,6, 4,6 Гц, 4H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,63 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,42 - 2,36 (m, 4H), 2,34 (d, J=0,7 Гц, 3H).

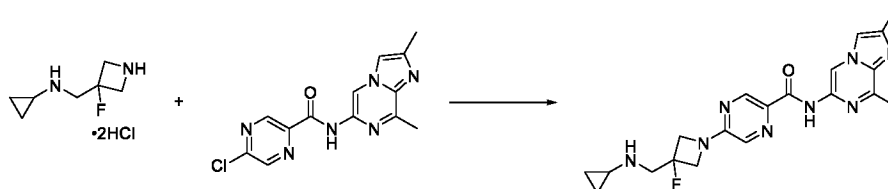
Пример 244: 5-(3-((циклопропиламино)метил)-3-фторазетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Смесь дигидрохлорида *N*-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]циклопропанамина (92 мг, 0,425 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (100 мг, 0,327 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 0,981 ммоль) в 1,4-диоксане (3,20 мл) нагревали до 140 °С в микроволновой печи в течение 80 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество направляли на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колодка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-((циклопропиламино)метил)-3-фтор-азетидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 414,2 [M+H]⁺, время удерживания 3,59 мин (аналитический метод ViscarbVENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (1H, s), 9,19 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,76 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,97 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,90 (1H,

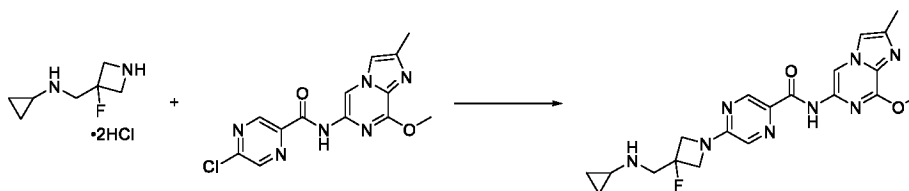
d, J=2,8 Гц), 7,57 (1H, dd, J=1,6, 13,0 Гц), 4,40 - 4,20 (4H, m), 3,09 (2H, d, J=22,8 Гц), 2,58 - 2,55 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,20 - 2,14 (1H, m), 0,43 - 0,37 (2H, m), 0,28 - 0,24 (2H, m).

Пример 245: 5-(3-((циклопропиламино)метил)-3-фторазетидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пирозин-2-карбоксамид



Смесь дигидрохлорида *N*-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]циклопропанамина (65 мг, 0,301 ммоль), 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пирозин-2-карбоксамида (70 мг, 0,231 ммоль) и триэтиламина (0,097 мл, 0,694 ммоль) в 1,4-диоксане (2,50 мл) нагревали до 140 °С в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество направляли на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонок X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура, затем колонка X-bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-[(циклопропиламино)метил]-3-фторазетидин-1-ил]-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пирозин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 411,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,01 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 4H), 3,06 (dd, J=6,6, 22,5 Гц, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,15 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 1H), 0,41 - 0,35 (m, 2H), 0,27 - 0,22 (m, 2H).

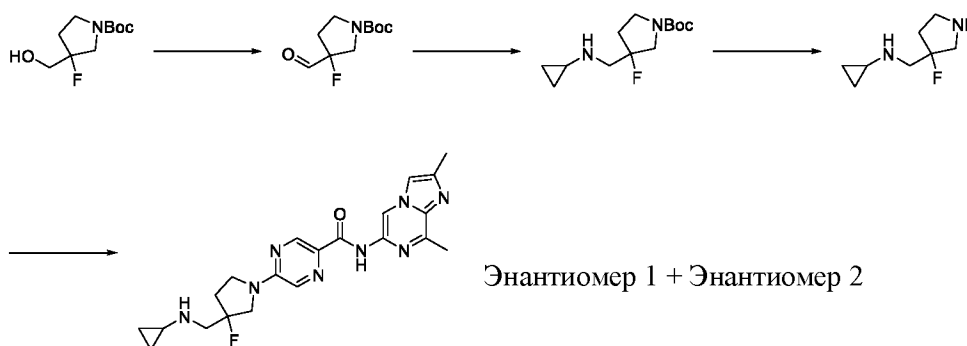
Пример 246: 5-(3-((циклопропиламино)метил)-3-фторазетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пирозин-2-карбоксамид



Смесь дигидрохлорида *N*-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]циклопропанамина (47 мг, 0,216 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-ил)пирозин-2-карбоксамида (53 мг, 0,166 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,499 ммоль) в 1,4-диоксане (2,50 мл) нагревали до 140 °С в микроволновой печи в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество направляли на

ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колодка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-[(циклопропиламино)метил]-3-фтор-азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 427,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,08 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,54 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,98 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,06 (dd, J=6,2, 22,6 Гц, 2H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 0,41 - 0,36 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H).

10 **Пример 247:** 5-(3-((циклопропиламино)метил)-3-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Суспензию *tert*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,56 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (2,32 г, 5,47 ммоль) в дихлорметане (23 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в циклогексане; колонка 40 г). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением продукта.

Смесь *tert*-бутил-3-фтор-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (215 мг, 0,990 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (440 мг, 2,08 ммоль) и циклопропиламина (0,075 мл, 1,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение трех дней. Реакционную смесь разбавляли водой и перемешивали в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества.

Смесь *трет*-бутил-3-((циклопропиламино)метил)-3-фторпирролидин-1-карбоксилата (207 мг, 0,801 ммоль) в 4 М хлористом водороде в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,01 ммоль) и метилового спирта (2,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное

5 вещество помещали в метанол и пропускали через картридж SCX-2 (5 г), при этом полученный продукт элюировали в 2 М NH₃ в метаноле и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((3-фторпирролидин-3-ил)метил)циклопропанамина. МС (ES⁺) 159,2 [M+H]⁺.

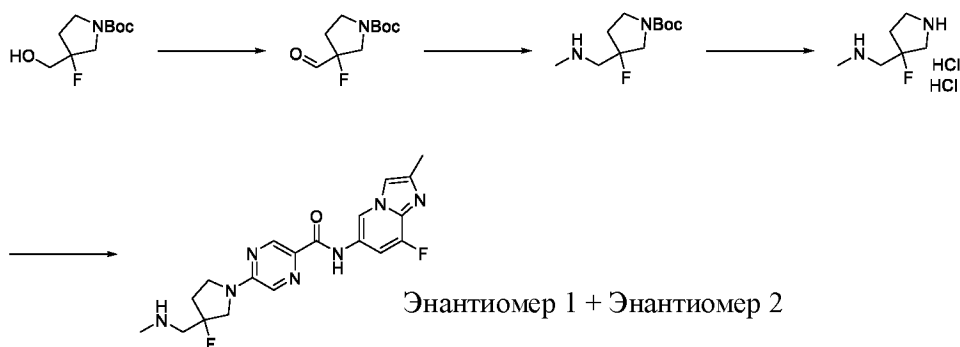
Суспензию 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (140 мг, 0,462 ммоль), *N*-((3-фторпирролидин-3-ил)метил)циклопропанамина (95 мг, 0,600 ммоль) и триэтиламина (0,19 мл, 1,39 ммоль) в 1,4-диоксане (4,50 мл) нагревали в микроволновой печи до 140 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли

10 неочищенное вещество на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-(3-((циклопропиламино)метил)-3-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-

15 карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 425 [M+H]⁺, время удерживания 2,06 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,70 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,79 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,93 - 3,61 (m, 4H), 3,14 - 2,97 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,33 - 2,15 (m, 3H), 0,44 - 0,39 (m, 2H), 0,32 - 0,27 (m, 2H).

20

Пример 248: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-фтор-3-((метиламино)метил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



25

Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,56 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (2,32 г, 5,47 ммоль) в дихлорметане (23 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь

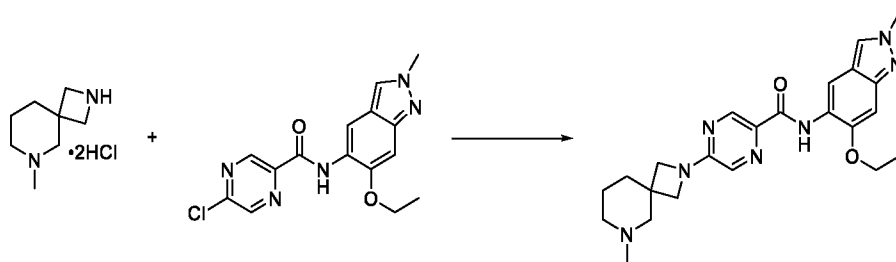
разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в циклогексане; колонка 40 г). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением продукта.

Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-формил-пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 1,24 ммоль), 2 М метиламина в ТГФ (0,62 мл, 1,24 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (263 мг, 1,24 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 10 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Раствор *трет*-бутил-3-фтор-3-(метиламинометил)пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,904 ммоль, 1,00 экв.) в 4 М хлористом водороде в диоксане (4,5 мл, 18,1 ммоль, 20,0 экв.) и метиловый спирт (4,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и применяли без дополнительной очистки.

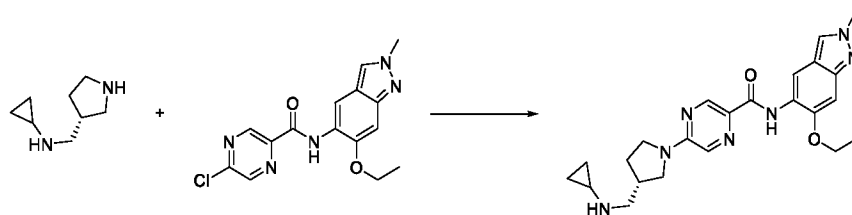
Смесь дигидрохлорида 1-(3-фторпирролидин-3-ил)-*N*-метилметанамина (87 мг, 0,425 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (100 мг, 0,327 ммоль) и триэтиламина (0,14 мл, 0,981 ммоль) в 1,4-диоксане (3,20 мл) нагревали в микроволновой печи до 140 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли неочищенное вещество на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 50-60% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-фтор-3-(метиламинометил)пирролидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 402,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,78 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,47 (s, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,62 (m, 4H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 1,93 (s, 1H).

Пример 249: *N*-(6-этокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиразин-2-карбоксамид



Суспензию 5-хлор-*N*-(6-этоксид-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида (91 мг, 0,274 ммоль), 6-метил-2,6-дизаспиро[3,5]нонандигидрохлорида (45 мг, 0,211 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,823 ммоль) в 1,4-диоксане (3,00 мл) нагревали в микроволновой печи до 140 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли неочищенное вещество на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(6-этоксид-2-метил-индазол-5-ил)-5-(8-метил-2,8-дизаспиро[3,5]нонан-2-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 436,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,74 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,13 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,22 (q, J=6,9 Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,91 - 3,82 (m, 4H), 2,48 - 2,41 (m, 2H), 2,29 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,67 - 1,60 (m, 2H), 1,57 - 1,51 (m, 2H), 1,48 (t, J=6,9 Гц, 3H).

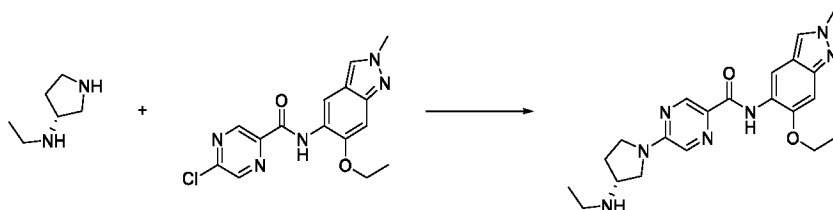
Пример 250: (*S*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(6-этоксид-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида



Смесь 5-хлор-*N*-(6-этоксид-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида (80 мг, 0,241 ммоль), дигидрохлорида *N*-[[[(3*R*)-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина (51 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,723 ммоль) в 1,4-диоксане (2,50 мл) нагревали до 140 °С в микроволновой печи в течение 40 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество направляли на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(6-этоксид-2-метил-индазол-5-ил)-5-[-(3*S*)-3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 436,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,82 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H

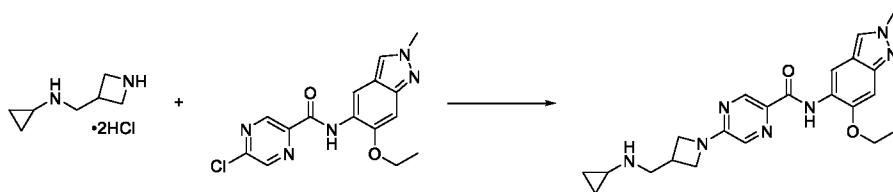
ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,13 (1H, s), 8,73 (1H, d, $J=1,3$ Гц), 8,66 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J=1,3$ Гц), 7,07 (1H, s), 4,21 (2H, q, $J=6,9$ Гц), 4,07 (3H, s), 3,74 - 3,62 (2H, m), 3,54 - 3,46 (1H, m), 3,24 (1H, dd, $J=7,3, 11,2$ Гц), 2,71 - 2,57 (2H, m), 2,45 - 2,42 (1H, m), 2,33 (1H, dd, $J=1,9, 3,6$ Гц), 2,15 - 2,04 (2H, m), 1,78 - 1,67 (1H, m), 1,47 (3H, t, $J=7,0$ Гц), 0,38 - 0,35 (2H, 2H), 0,24 - 0,19 (2H, m).

Пример 251: *(R)-N*-(6-этокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



Смесь 5-хлор-*N*-(6-этокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (80 мг, 0,241 ммоль), (3*R*)-*N*-этилпирролидин-3-амин (28 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,723 ммоль) в 1,4-диоксане (2,50 мл) нагревали до 140 °С в микроволновой печи в течение 40 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество направляли на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% АСН/Н₂O (10 мМ NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *(R)-N*-(6-этокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 410,3 [M+H]⁺, время удерживания 2,66 мин (аналитический метод АсHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,14 (s, 1H), 8,75 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,03 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,24 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,72 - 3,54 (m, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 2H), 2,66 - 2,55 (m, 2H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 2H), 1,49 (t, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,04 (t, $J=7,1$ Гц, 3H).

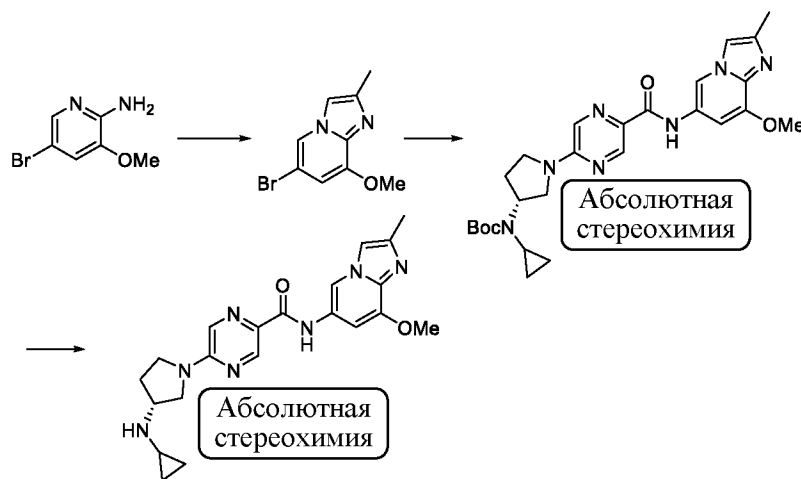
Пример 252: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(6-этокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



Суспензию 5-хлор-*N*-(6-этокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (50 мг, 0,151 ммоль), дигидрохлорида *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамин (39 мг, 0,196 ммоль) и карбоната цезия (196 мг, 0,603 ммоль) в ДМФА (1,50 мл) нагревали при 100 °С в

течение ночи. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и направляли на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонок X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-ил]-*N*-(6-этокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 422,4 [M+H]⁺, время удерживания 2,70 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,12 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,84 (dd, J=4,8, 8,9 Гц, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 3H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,46 (t, J= 6,9 Гц, 3H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,22 - 0,17 (m, 2H).

Пример 253: (*R*)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида

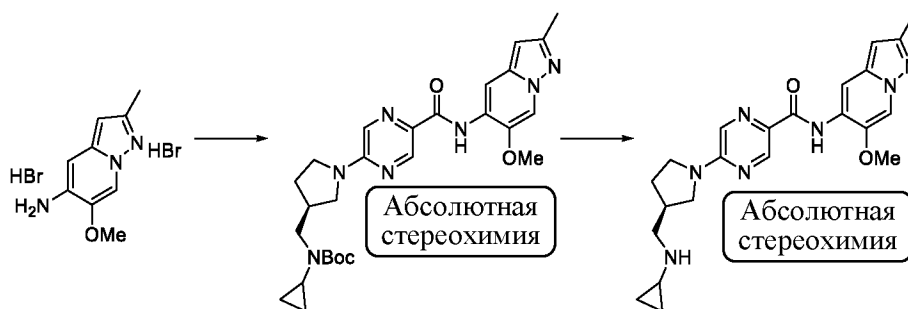


Объединяли 5-бром-3-метоксипиридин-2-амин (1000 мг, 4,93 ммоль), 1-бром-2,2-диметоксипропан (1,1 мл, 7,88 ммоль), *пара*-толуолсульфонат пиридиния (124 мг, 0,493 ммоль) и 2-пропанол (8,00 мл). Реакционную смесь нагревали при 95 °С в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и промывали смесью 3:1 CHCl₃/ИПС (×3). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали (с применением фильтровальной бумаги с разделением фаз) и удаляли растворитель в вакууме с получением требуемого циклического продукта. ЖХ/МС (ES⁺) 241, 243 (M+H)⁺ (изотоп Br). *трет*-Бутил-*N*-[(3*R*)-1-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил]-*N*-циклопропил-карбамат (120 мг, 0,345 ммоль) и 6-бром-8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (95%, 125 мг, 0,493 ммоль) соединяли, используя способ **Б**, с получением *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-метокси-2-

метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 507 (M+H)⁺.

5 *трет*-Бутил-N-циклопропил-N-[(3R)-1-[5-[(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамат (23 мг) подвергали условиям, применяемым в **способе Е**, с получением конечного соединения (R)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 408 (M+H)⁺, время удерживания 3,32 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,16 (s, 1H), 8,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 - 3,51 (m, 6H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 0,40 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H).

Пример 254: (R)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиазин-2-карбоксамида

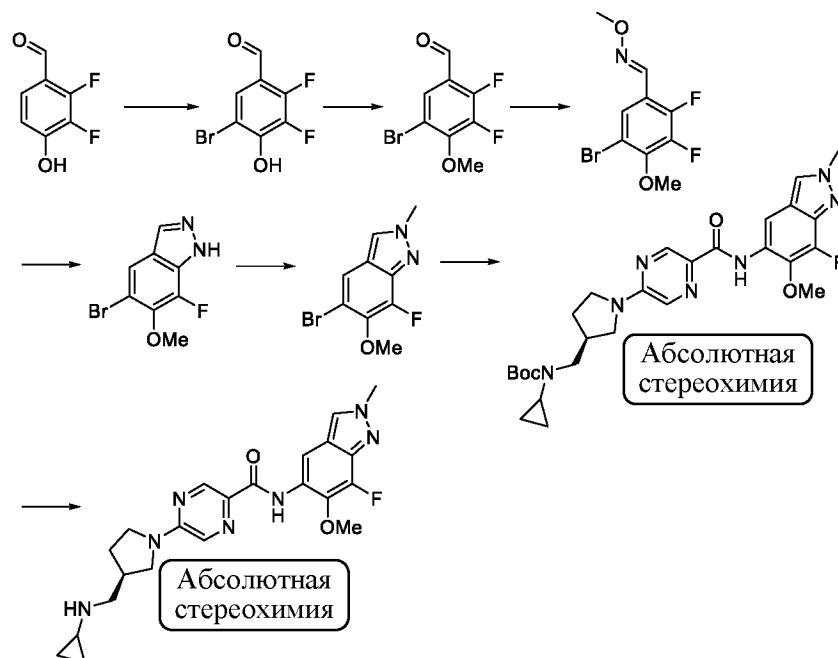


Согласно **способу Н** 6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-амин и (S)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)метил)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоновую кислоту соединяли с получением продукта.

Согласно **способу Е** *трет*-бутил-N-циклопропил-N-[(3S)-1-[5-[(6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил]карбамат (70 мг, 0,134 ммоль) обрабатывали трифторуксусной кислотой (1,0 мл, 13,1 ммоль) и CH₂Cl₂ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали остаток в 2 г картридж SCX при элюировании с применением MeOH, а затем NH₃ (7 М) в MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме и направляли на препаративную ВЭЖХ для ахиральной очистки с получением (R)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(6-метокси-2-метилпиазоло[1,5-а]пиридин-5-ил)пиазин-2-карбоксамида. (ES⁺) 422,352 (M+H)⁺, время удерживания 4,36 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,54

- 3,43 (m, 1H), 3,24 (dd, J=7,3, 11,1 Гц, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 2H), 0,36 (dd, J=1,7, 6,6 Гц, 2H), 0,23 - 0,19 (m, 2H).

Пример 255: (R)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(7-фтор-6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



2,3-Дифтор-4-гидроксibenзальдегид (1000 мг, 6,33 ммоль), диизопропиламин (0,089 мл, 0,633 ммоль), N-бромсукцинимид (1182 мг, 6,64 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ при 0 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли водой и разделяли полученные фазы. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES⁺) 235, 237 (M+H)⁺.

5-Бром-2,3-дифтор-4-гидроксibenзальдегид (1180 мг, 4,48 ммоль), карбонат цезия (1752 мг, 5,38 ммоль) и N,N-диметилформамид (10,00 мл) объединяли и перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Добавляли йодметан (0,96 мл) и перемешивали реакцию в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и Et₂O и разделяли полученные фазы. Объединенные органические вещества собирали и удаляли растворитель в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. Продукт соответствовал результатам анализа ¹H ЯМР.

5-Бром-2,3-дифтор-4-метоксибензальдегид (272 мг, 1,08 ммоль), гидрохлорид метоксиамин (109 мг, 1,30 ммоль), карбонат калия (329 мг, 2,38 ммоль) и диметилэфир этиленгликоля (5 мл) перемешивали при 50 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали твердое вещество с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 50% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. Продукт соответствовал результатам анализа ¹H ЯМР.

(*E*)-1-(5-Бром-2,3-дифтор-4-метокси-фенил)-*N*-метокси-метанимин (1800 мг, 6,43 ммоль), моногидрат гидразина (6,2 мл, 0,129 моль) и тетрагидрофуран (8 мл) объединяли и перемешивали реакцию при 90 °С в течение 48 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования (от 0 до 50%) EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. Продукт соответствовал результатам анализа ¹H ЯМР.

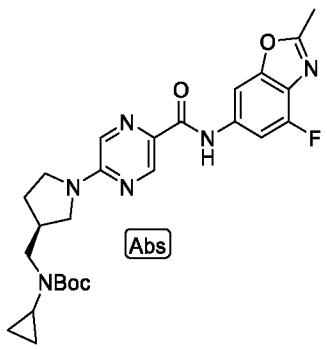
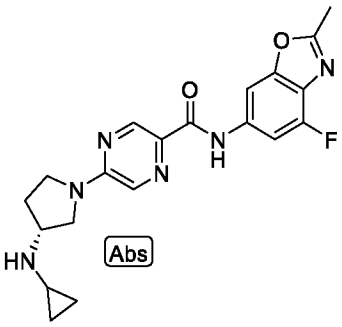
5-Бром-7-фтор-6-метокси-1H-индазол (750 мг, 3,06 ммоль), тетрафторборат триметил оксония (589 мг, 3,98 ммоль) и этилацетат (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь промывали водой и концентрировали органическую фазу в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 40% EtOAc в циклогексане. Соответствующие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. Продукт соответствовал результатам анализа ¹H ЯМР.

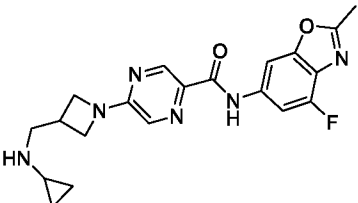
трет-Бутил-*N*-/[(3*S*)-1-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил]метил]-*N*-циклопропил-карбамат (120 мг, 0,282 ммоль) и 5-бром-7-фтор-6-метокси-2-метил-индазол (95 мг, 0,367 ммоль) соединяли в экспериментальных условиях, применяемых в способе F, с получением *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-/[(3*S*)-1-[5-[(7-фтор-6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил]карбамата.

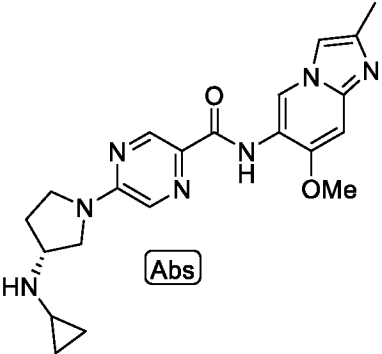
Согласно способу E, *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-/[(3*S*)-1-[5-[(7-фтор-6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил] (120 мг) обрабатывали трифторуксусной кислотой с получением (*R*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(7-фтор-6-метокси-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксиамида. ЖХ-МС (ES⁺) 440 (M+H)⁺, время удерживания 2,8 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,02 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,40 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,1 Гц, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,06 (d, J=1,8 Гц, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,25 (dd, J=7,2, 11,3 Гц, 1H), 2,71 -

2,59 (m, 2H), 2,33 (dd, J=1,6, 3,4 Гц, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,71 (m, 1H), 0,36 (dd, J=1,6, 6,5 Гц, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H).

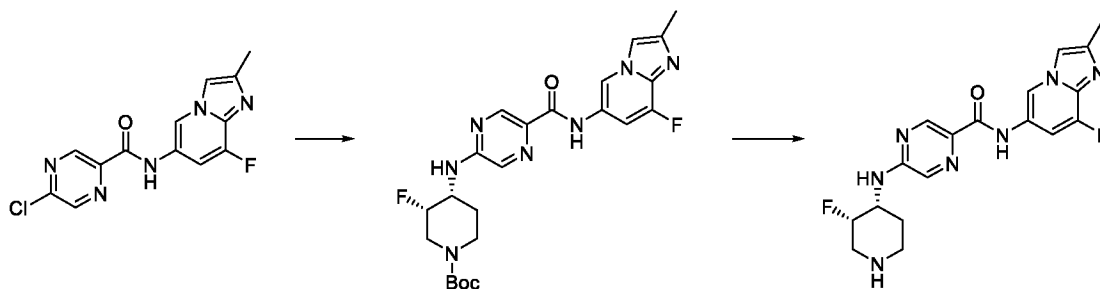
При синтезе дополнительных целевых соединений придерживались той же последовательности стадий синтеза, которая описана выше при применении **способа Е** и **способа F**. Партнер по реакции сочетания варьировал только в первичном амиде, как показано ниже.

	Структура	Арилгалогенид	Первичный амид	Аналитические данные
Пример 256:		6-бром-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол	<i>трет</i> -бутил-(<i>S</i>)-((1-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)(циклопропил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 408 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,32 мин (аналитический метод BicarbVENC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,16 (s, 1H), 8,93 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,10 (d, J=1,6 Гц, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 - 3,51 (m, 6H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15 - 2,08 (m, 2H), 0,40 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,28 - 0,19 (m, 2H).
Пример 257:		6-бром-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол	<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)-((1-(5-карбамоилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(циклопропил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 397 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,73 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,57 (s,

				1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,83 (dd, J=1,8, 12,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,15 - 2,07 (m, 2H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 0,43 - 0,36 (m, 2H), 0,27 - 0,19 (m, 2H).
Пример 258:		6-бром-4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол	<i>трет</i> -бутил-((1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)азетидин-3-ил)метил)(циклопропил)карбамат	ЖХ-МС (ES+) 397 (M+H)+, время удерживания 3,87 мин (аналитический метод BicarbВЕНС18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,38 (s, 1H), 8,51 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,8 Гц, 1H), 7,64 - 7,59 (m, 2H), 4,01 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=4,9, 9,0 Гц, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 0,17 - 0,13 (m, 2H), 0,01 - 0,03 (m, 2H).

Пример 259		6-бром-7-метокси-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин	<i>трет</i> -бутил-(<i>R</i>)-(1-(5-карбамоилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(циклопропил)карбамат	ЖХ-МС (ES ⁺) 408 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,94 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,74 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,70 - 3,50 (m, 4H), 3,42 - 3,41 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09 (dd, J=3,7, 3,7 Гц, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 0,44 - 0,36 (m, 2H), 0,27 - 0,21 (m, 2H).

Пример 260: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(((3*S*,4*R*)-3-фторпиперидин-4-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид

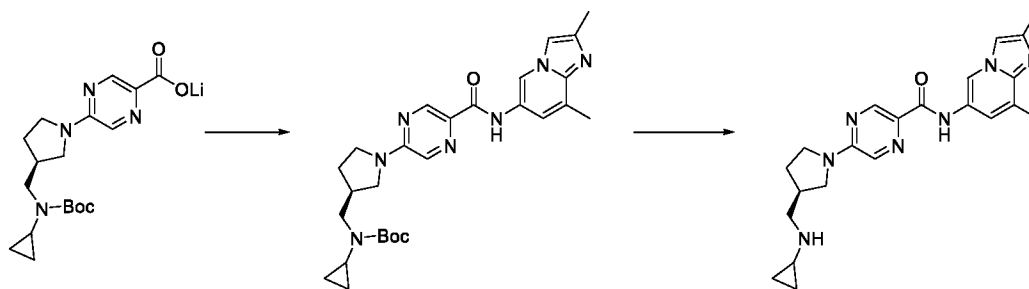


- 5 5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (224 мг, 0,733 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (478 мг, 1,47 ммоль, 2,00 экв.), *трет*-бутил-(3*S*,4*R*)-4-амино-3-фтор-пиперидин-1-карбоксилат (160 мг, 0,733 ммоль, 1,00 экв.) и 1,4-диоксан (15,00 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 9 дней. Реакционную смесь охлаждали до
- 10 комнатной температуры, отфильтровывали соли цезия и концентрировали реакционную смесь в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-(3*S*,4*R*)-3-фтор-4-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-

ил)карбамоил)пиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ES+) 488 (M+H)+.

трет-Бутил-(3*S*,4*R*)-3-фтор-4-[[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (16 мг, 0,0328 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (3,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль, 122 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 388 (M+H)+, время удерживания 2,68 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,40 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,4 Гц, 1H), 4,72 (d, J=54,4 Гц, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,98 - 2,95 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,98 - 1,98 (m, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 2H).

Пример 261: (R)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид

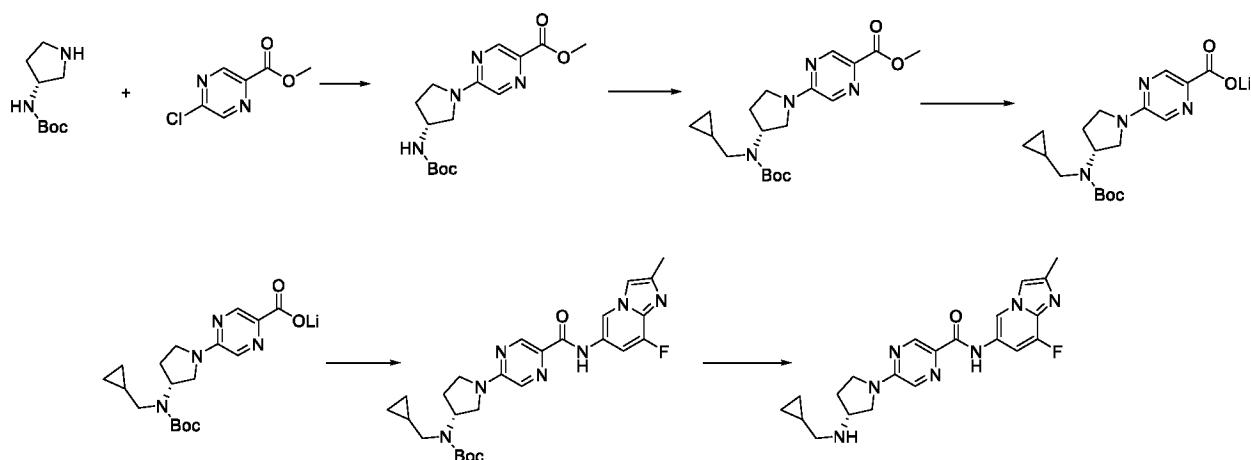


[5-[(3*S*)-3-[[*трет*-Бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбонил]оксилитий (100 мг, 0,271 ммоль, 1,00 экв.), 2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (44 мг, 0,271 ммоль, 1,00 экв.), HBTU (103 мг, 0,271 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (0,25 мл, 1,79 ммоль, 6,61 экв.) и *N,N*-диметилформамид (3,75 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-N-циклопропил-N-[(3*S*)-1-[5-[(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил] метил]карбамата, который применяли на следующей стадии. ЖХ-МС (ES+) 506 (M+H)+.

трет-Бутил-N-циклопропил-N-[(3*S*)-1-[5-[(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил]карбамат (50 мг, 0,0989 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (2,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (1,0 мл, 4,00 ммоль, 40,4 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 406 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,27 (dd, J=7,2, 11,1 Гц, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,5 Гц, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).

Пример 262: 5-[(3*R*)-3-(циклопропилметиламино)пирролидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Метил-5-хлор-2-пиразинкарбоксилат (2,00 г, 11,6 ммоль, 1,00 экв.), (*R*)-3-(Бос-амино)пирролидин (2,16 г, 11,6 ммоль, 1,00 экв.), 1,4-диоксан (100,00 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,0 мл, 17,2 ммоль, 1,49 экв.) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc, промывали водой (3×), высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением метил-5-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата. ЖХ-МС (ES⁺) 323 (M+H)⁺. Применяли на следующей стадии.

Метил-5-[(3*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилат (1500 мг, 4,65 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамид (20,00 мл) и (бромметил)циклопропан (0,54 мл, 5,58 ммоль, 1,20 экв.) объединяли в атмосфере азота. Добавляли гидрид натрия (60%, 223 мг, 5,58 ммоль, 1,20 экв.) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 часа, затем нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °С в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc, промывали водой (3×) и солевым раствором (1×) и концентрировали в вакууме на силикагеле. Полученное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с получением смеси метил-5-[(3*R*)-3-[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропилметил)]

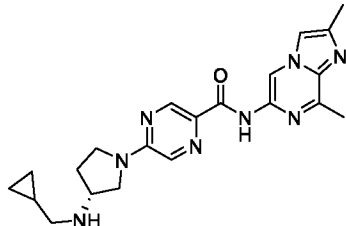
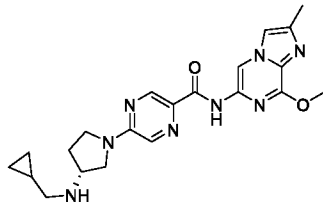
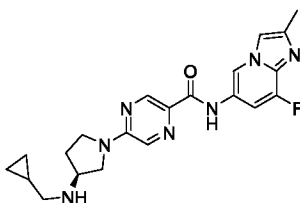
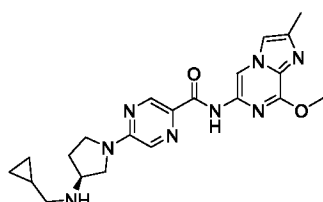
амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксилата и 5-[(3R)-3-[*трет*-
бутоксикарбонил(циклопропилметил) амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоновой
кислоты. ЖХ-МС (ES+) 377 и 363 (M+H)⁺. Применяли на следующей стадии.

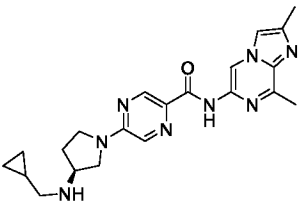
Метил-5-[(3R)-3-[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]пирролидин-1-
5 ил]пиразин-2-карбоксилат и 5-[(3R)-3-[*трет*-
бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоновую
кислоту (252 мг, 0,669 ммоль, 1,00 экв.), моногидрат гидроксида лития (28 мг, 0,669
ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (30,00 мл) и воду (3,00 мл) объединяли и нагревали в
системе разложения проб HotBlock до 50 °C в течение 3 дней. Реакционную смесь
10 концентрировали в вакууме с получением [5-[(3R)-3-[*трет*-
бутоксикарбонил(циклопропилметил) амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-
карбонил]оксилития. ЖХ-МС (ES+) 363 (M+H)⁺. Применяли на следующей стадии.

[5-[(3R)-3-[*трет*-Бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино]пирролидин-1-
ил]пиразин-2-карбонил]оксилитий (90 мг, 0,244 ммоль, 1,00 экв.), 8-фтор-2-
15 метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (40 мг, 0,244 ммоль, 1,00 экв.), HBTU (93 мг, 0,244
ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамид (3,00 мл) и триэтиламин (0,50 мл, 3,59 ммоль,
14,7 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-
бутил-*N*-(циклопропилметил)-*N*-[(3R)-1-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-
20 ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамата. ЖХ-МС (ES+) 510 (M+H)⁺.
Применяли на следующей стадии.

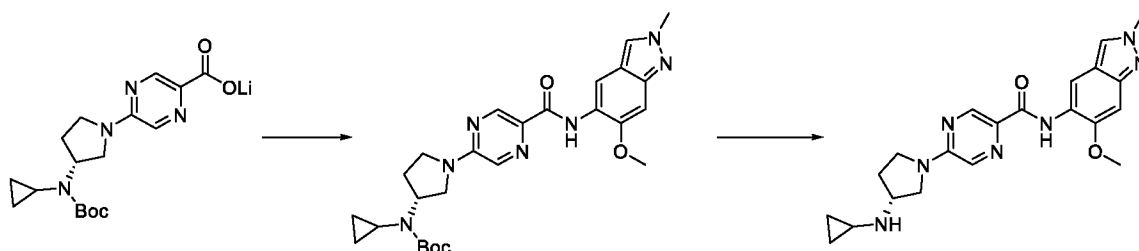
трет-Бутил-*N*-(циклопропилметил)-*N*-[(3R)-1-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-
а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамат (69 мг, 0,135 ммоль,
1,00 экв.), метиловый спирт (2,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 8,00
25 ммоль, 59,1 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1
часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток
посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения.
ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,88 мин (аналитический метод
AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3
30 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m,
1H), 3,27 (dd, J=7,2, 11,1 Гц, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H),
2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,5 Гц, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из
коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с
35 помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 263		ЖХ-МС (ES+) 407 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,08 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 2H), 3,76 - 3,56 (m, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,48 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 1H), 0,44 (ddd, J=4,0, 5,6, 8,0 Гц, 2H), 0,18 - 0,13 (m, 2H).
Пример 264		ЖХ-МС (ES+) 423 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,13 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,75 - 3,56 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,48 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H), 0,45 (ddd, J=4,0, 5,7, 8,0 Гц, 2H), 0,18 - 0,13 (m, 2H).
Пример 265		ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,88 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,27 (dd, J=7,2, 11,1 Гц, 1H), 2,76 - 2,62 (m, 2H), 2,50 (s, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,5 Гц, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).
Пример 266		ЖХ-МС (ES+) 423 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,13 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,75 - 3,56 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 2,48 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 - 2,12 (m, 2H), 1,94 - 1,90 (m, 1H), 0,95 - 0,87 (m, 1H), 0,45 (ddd, J=4,0, 5,7, 8,0 Гц, 2H), 0,18 - 0,13 (m, 2H).

Пример 267		ЖХ-МС (ES+) 407 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,08 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 - 8,03 (m, 2H), 3,76 - 3,56 (m, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,48 (d, J=6,7 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 0,95 - 0,88 (m, 1H), 0,44 (ddd, J=4,0, 5,6, 8,0 Гц, 2H), 0,18 - 0,13 (m, 2H).

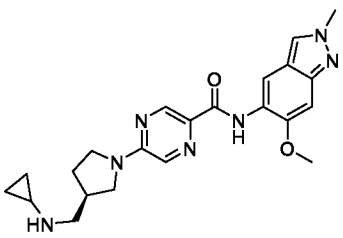
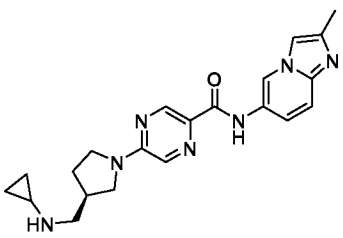
Пример 268: 5-[(3R)-3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил]-N-(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 [5-[(3R)-3-[*трет*-Бутоксикарбонил(циклопропил)амино]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбонил]оксилитий (175 мг, 0,494 ммоль, 1,00 экв.), 6-метокси-2-метил-индазол-5-амин (88 мг, 0,494 ммоль, 1,00 экв.), НВТУ (187 мг, 0,494 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (0,50 мл, 3,59 ммоль, 7,26 экв.) и N,N-диметилформамид (4,00 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь очищали
10 посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-N-[(3R)-1-[5-[(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамата, который применяли на следующей стадии. ЖХ-МС (ES+) 508 (M+H)⁺.

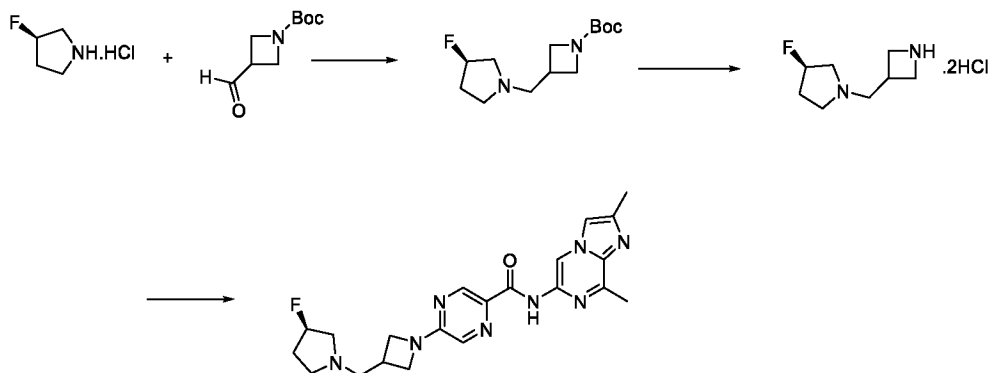
трет-Бутил-N-циклопропил-N-[(3R)-1-[5-[(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамат (117 мг, 0,230 ммоль, 1,00 экв.),
15 метиловый спирт (2,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль, 34,8 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, затем очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 408 (M+H)⁺, время удерживания 2,53 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400
20 МГц, ДМСО) δ 10,08 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,75 - 3,42 (m, 5H), 2,16 - 1,96 (m, 3H), 0,44 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,31 - 0,26 (m, 2H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 269		ЖХ-МС (ES+) 422,248 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,63 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,07 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,27 (dd, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 2,75 - 2,61 (m, 2H), 2,50 - 2,48 (m, 1H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,8, 6,6 Гц, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).
Пример 270		ЖХ-МС (ES+) 392 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,41 мин (аналитический метод BicarbVENHC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,34 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (dd, J=2,0, 9,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J=9,7 Гц, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 2H), 2,75 - 2,63 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,16 - 2,08 (m, 2H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 0,40 (dd, J=1,6, 6,6 Гц, 2H), 0,28 - 0,23 (m, 2H).

5

Пример 271: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)-5-[3-[[*(3R)*]-3-фторпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]пиазин-2-карбоксамид



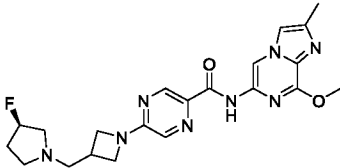
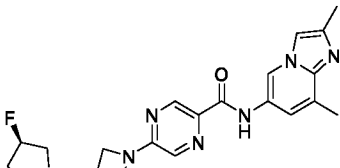
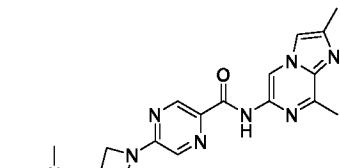
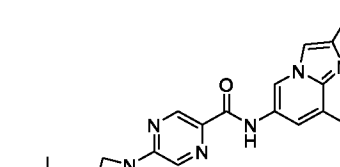
трет-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (303 мг, 1,43 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (200 мг, 1,59 ммоль, 2,45 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь дополнительно подщелачивали с применением ~10% NaOH. Затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-(*R*)-3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-(*R*)-3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-карбоксилат (225 мг), метиловый спирт (5,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль, 12,3 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина·2HCl, который применяли непосредственно на следующей стадии.

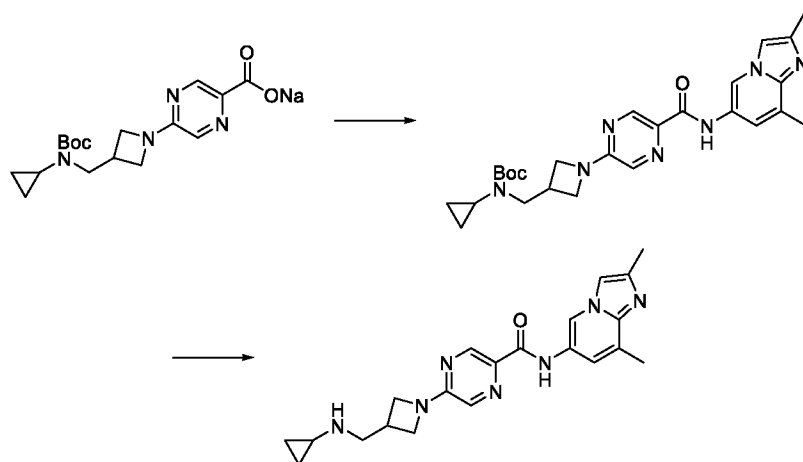
Дигидрохлорид (3*R*)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина (100 мг, 0,433 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (100 мг, 0,330 ммоль, 0,764 экв.), карбонат цезия (493 мг, 1,51 ммоль, 3,50 экв.) и *N,N*-диметилформаид (4,00 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали соли цезия и очищали полученный остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 425 (M+H)⁺, время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,68 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,71 - 2,70 (m, 8H), 2,40 (s, 3H), 2,37 - 2,31 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H).

Дополнительные аналоги получали с применением тех же химических веществ из коммерчески доступных или синтезированных аминов. Конечные продукты выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ.

Пример	Структура	Аналитические данные

Пример 272		ЖХ-МС (ES+) 441 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,03 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,51 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, J=1,4 Гц, 1H), 5,30 - 5,13 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (dd, J=5,6, 9,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,57 (m, 5H), 2,35 (s, 4H), 2,23 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H).
Пример 273		ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,84 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,20 (s, 1H), 9,08 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,30 - 5,13 (m, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,6, 9,0 Гц, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,56 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,33 (s, 4H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,95 - 1,79 (m, 1H).
Пример 274		ЖХ-МС (ES+) 407 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,02 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,67 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,82 (dd, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 3,10 - 3,02 (m, 1H), 2,78 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,33 - 0,28 (m, 2H).
Пример 275		ЖХ-МС (ES+) 406 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,22 (s, 1H), 9,10 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,89 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 1H), 2,81 (d, J=7,8 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 0,51 - 0,46 (m, 2H), 0,35 - 0,30 (m, 2H).

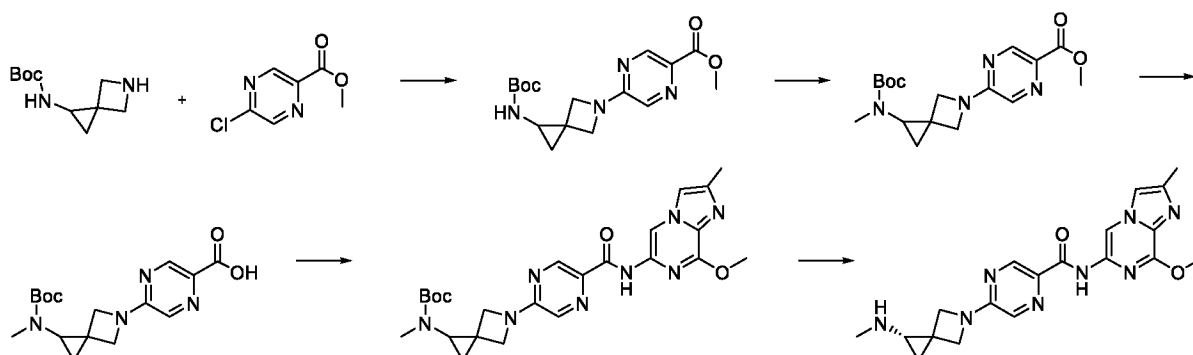
Пример 276: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Согласно способу Н при применении [5-[3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил]пиазин-2-карбонил]оксинатрия (50 мг, 0,135 ммоль, 1,00 экв.) и 2,8-диметилимидазо[1,2-*а*]пиадин-6-амина (32 мг, 0,197 ммоль). Неочищенную смесь распределяли между 10 мл воды и 20 мл EtOAc. Водную фазу экстрагировали 20 мл EtOAc; объединенные органические вещества промывали 20 мл воды, высушивали (NaSO₄) и концентрировали. Полученное вещество применяли без дополнительной очистки.

Согласно способу Е при применении *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-[[1-[5-[(2,8-диметилимидазо[1,2-*а*]пиадин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]азетидин-3-ил]метил]карбамата (73 мг, 0,117 ммоль). После очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 392 (M+H)⁺, время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,18 (s, 1H), 9,06 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,69 (d, J=0,8 Гц, 1H), 7,34 - 7,31 (m, 1H), 4,21 (t, J=8,2 Гц, 2H), 3,84 (dd, J=4,8, 9,0 Гц, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,22 - 0,18 (m, 2H).

Пример 277: (*R*)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*а*]пиазин-6-ил)-5-(1-(метиламино)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиазин-2-карбоксамид



Согласно способу D при применении *трет*-бутил-N-(5-азаспиро[2,3]гексан-2-ил)карбамата (273 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) и метил-5-хлор-2-пиразинкарбоксилата (238 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы
5 высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-5-(1-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил)пиразин-2-карбоксилата, который направляли непосредственно на следующую стадию. ЖХ-МС (ES+) 335 (M+H)⁺.

При перемешивании к раствору метил-5-[2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил]пиразин-2-карбоксилата (462 мг, 1,38 ммоль, 1,00 экв.) в
10 тетрагидрофуране (10,00 мл) добавляли при 0 °C гидрид натрия (133 мг, 5,53 ммоль, 4,00 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут перед добавлением йодметана (0,17 мл, 2,76 ммоль, 2,00 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 часов. Согласно ЖХ-МС реакция не наблюдалась. Добавляли
15 N,N-диметилформамид (10,00 мл) с последующим добавлением дополнительного количества гидрида натрия (133 мг, 5,53 ммоль, 4,00 экв.) и йодметана (0,17 мл, 2,76 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Органические вещества собирали и промывали водой, после чего высушивали над сульфатом магния,
20 фильтровали и концентрировали досуха с получением метил-5-[2-(*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил]пиразин-2-карбоксилата. ЖХ-МС (ES+) 349 (M+H)⁺.

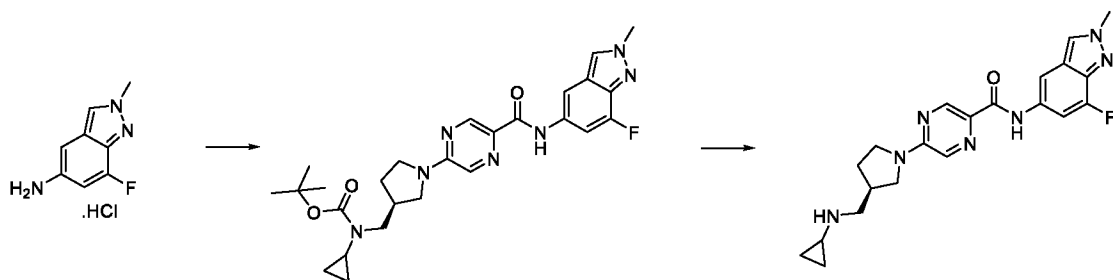
Водный раствор гидроксида натрия (0,45 мл, 0,896 ммоль, 1,20 экв.) и метил-5-[2-(*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил]пиразин-2-
25 карбоксилата (260 мг, 0,746 ммоль, 1,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (5,00 мл) при 50 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением [5-[2-(*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил]пиразин-2-карбонил]оксинатрия, который направляли на следующую стадию без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES+) 335 (M+H)⁺.

Согласно способу B при применении 8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-амин (140 мг, 0,786 ммоль, 1,00 экв.) и [5-[2-(*трет*-бутоксикарбонил(метил)амино)-5-азаспиро[2,3]гексан-5-ил]пиразин-2-карбонил]оксинатрия (280 мг, 0,786 ммоль, 1,00 экв.).
30 Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали дополнительным количеством EtOAc и воды. Объединенные органические фазы
35 высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После

очистки с применением препаративной ВЭЖХ получали *трет*-бутил-(5-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)карбамоил)пирозин-2-ил)-5-азаспиро[2.3]гексан-1-ил)(метил)карбамат. ЖХ-МС (ES⁺) 495 (M+H)⁺.

Согласно способу Е при применении *трет*-бутил-N-[5-[5-[(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)карбамоил]пирозин-2-ил]-5-азаспиро[2.3]гексан-2-ил]-N-метилкарбамата (14 мг, 0,0283 ммоль, 1,00 экв.). Реакционную смесь концентрировали досуха. После очистки с помощью хиральной СФХ получали (*R*)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пирозин-6-ил)-5-(1-(метиламино)-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пирозин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 395 (M+H)⁺, время удерживания 3,33 мин (аналитический метод BicarbVENIC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,96 (d, J=3,7 Гц, 2H), 4,30 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,18 (d, J=6,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 4H), 2,36 (d, J=6,5 Гц, 6H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 0,87 (dd, J=6,4, 6,4 Гц, 1H), 0,53 (dd, J=4,8, 4,8 Гц, 1H).

Пример 278: (*R*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-N-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пирозин-2-карбоксамид



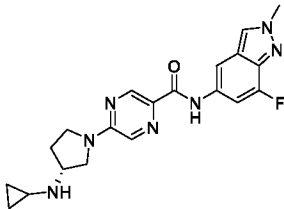
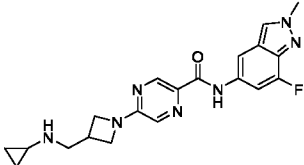
К раствору *трет*-бутил-(*S*)-циклопропил((1-(5-((7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)карбамоил)пирозин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (65 мг, 0,128 ммоль) в дихлорметане (1,7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл, 3,92 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли путем продувания образца азотом с получением остатка.

К раствору *трет*-бутил-(*S*)-циклопропил((1-(5-((7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)карбамоил)пирозин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (65 мг, 0,128 ммоль) в дихлорметане (1,7 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл, 3,92 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли путем продувания образца азотом с получением остатка.

Остаток очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (2 г, элюирование с помощью MeOH, а затем 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH).

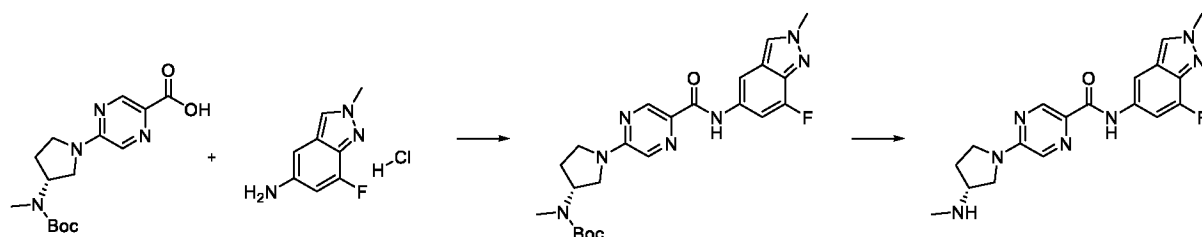
Аммиачные фракции объединяли и удаляли растворитель в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 3,68 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,23 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,8 Гц, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,73 - 2,59 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 0,39 - 0,36 (m, 2H), 0,26 - 0,19 (m, 2H) NH, частично заслоненный пиком ДМСО.

Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры.

Пример	Структура	Применяемая соль карбоновой кислоты	Аналитические данные
Пример 279		(R)-4-(3-(<i>tert</i> -бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)бензоат лития	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,53 мин (аналитический метод BicarbBENC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,23 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,15 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,95 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,7 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,72 - 3,49 (m, 4H), 3,43 - 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,31 (m, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,28 - 0,20 (m, 2H).
Пример 280		4-(3-(<i>tert</i> -бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)бензоат натрия	ЖХ-МС (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 2,43 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6,

			13,7 Гц, 1H), 4,19 - 4,18 (m, 6H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 2,92 - 2,86 (m, 3H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 0,43 - 0,37 (m, 2H), 0,27 - 0,22 (m, 2H)

Пример 281: (R)-N-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



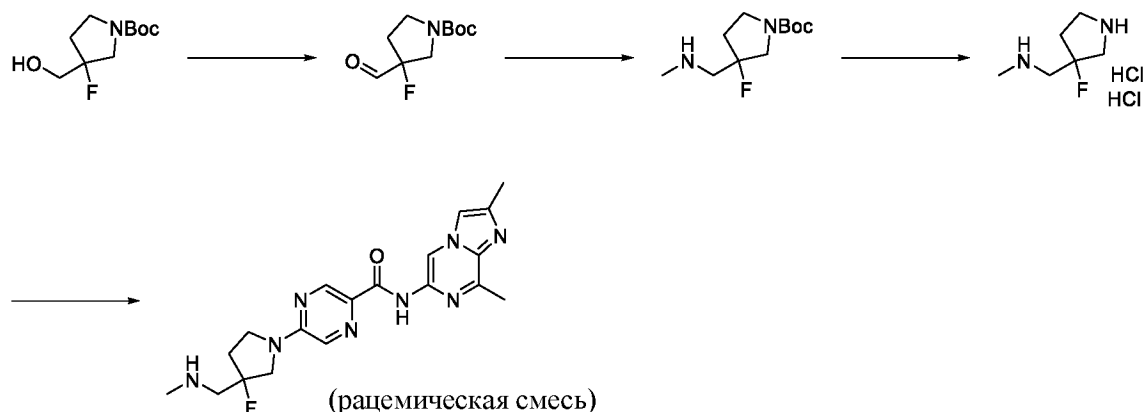
- 5 При перемешивании к раствору (R)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты (112 мг, 0,35 ммоль) и гидрохлорида 7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-амина (70 мг, 0,35 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (117 мг, 0,417 ммоль) и 1-метилимидазол (0,14 мл, 0,74 ммоль).
- 10 Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование циклогексан/EtOAc) получали
- 15 *трет*-бутил-(R)-(1-(5-(((7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат. ЖХ-МС (ES⁺) 470 (M+H)⁺.

- При перемешивании к раствору *трет*-бутил-(R)-(1-(5-(((7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (163 мг, 0,35 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCl в диоксане (4 M, 0,87 мл, 3,47 ммоль) и
- 20 перемешивали полученную смесь в течение 17 часов. Смесь концентрировали досуха, затем повторно растворяли в ДХМ/MeOH и пропускали через картридж SCX (элюирование смесью ДХМ:MeOH:7 M метанольный аммиак [19:19:1]). Элюированную фракцию концентрировали досуха. После очистки с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование от ДХМ до 5% MeOH в ДХМ) получали (R)-N-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-
- 25 карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 370 (M+H)⁺, время удерживания 2,3 мин (аналитический

метод AcHSSC18). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,59 (dd, $J=1,5, 13,8$ Гц, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,70 - 3,56 (m, 3H), 3,39 (d, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,97 - 1,90 (m, 1H).

5

Пример 282: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)-5-(3-фтор-3-((метиламино)метил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид (энантиомер 1 + энантиомер 2)



10 Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,56 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (2,32 г, 5,47 ммоль) в дихлорметане (23 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли реакционную смесь водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь

15 пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в циклогексане; колонка 40 г). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением продукта.

Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-формил-пирролидин-1-карбоксилата (270 мг, 1,24 ммоль), 2 М метиламина в ТГФ (0,62 мл, 1,24 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (263 мг, 1,24 ммоль) в дихлорметане (12 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 10 минут. Смесь

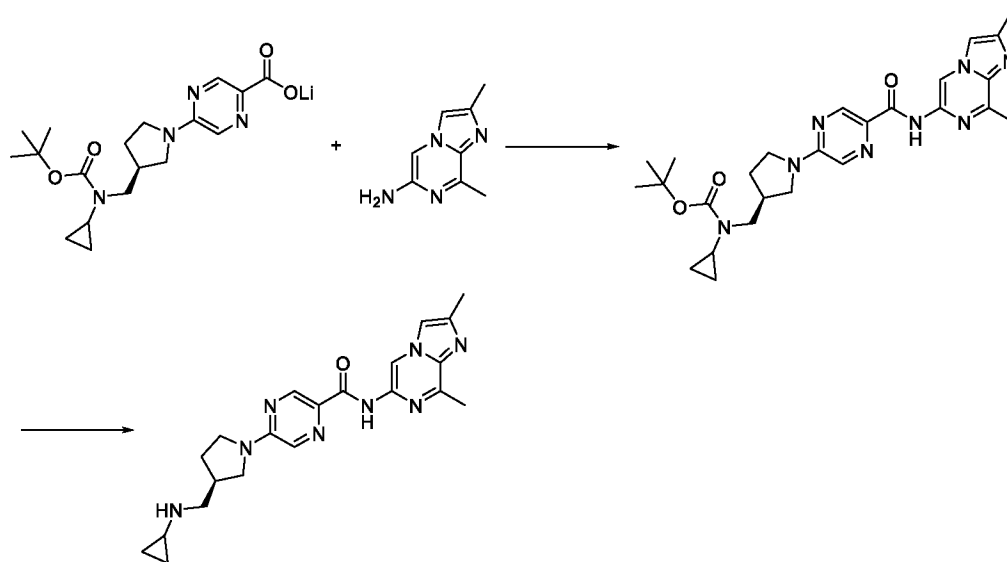
25 пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое применяли без дополнительной очистки.

Раствор *трет*-бутил-3-фтор-3-(метиламинометил)пирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,904 ммоль) в 4 М хлористом водороде в диоксане (4,5 мл, 18,1 ммоль) и метиловый

спирт (4,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и применяли без дополнительной очистки.

Смесь дигидрохлорида 1-(3-фторпирролидин-3-ил)-*N*-метил-метанамина (62 мг, 0,301 ммоль), 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (70 мг, 0,231 ммоль) и триэтиламина (0,097 мл, 0,694 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (2,50 мл) нагревали в микроволновой печи до 140 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли неочищенное вещество на ахиральную обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колодка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 5-60% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)-5-[3-фтор-3-(метиламинометил)пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 399,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (d, J=1,2 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 3,95 - 3,62 (m, 4H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33 - 2,15 (m, 2H).

Пример 283: (*R*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид

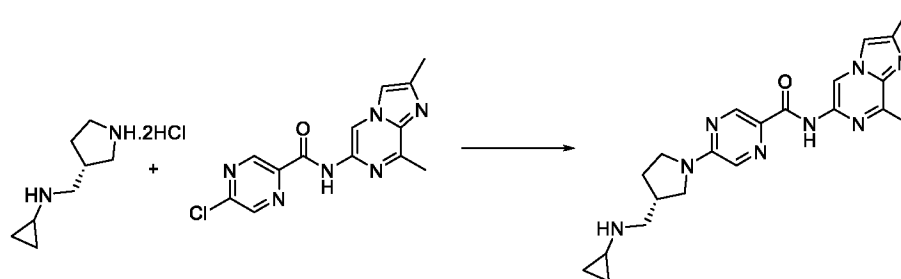


Смесь [5-[(3*S*)-3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]пирролидин-1-ил]пиразин-2-карбонил]оксилития (100 мг, 0,271 ммоль), 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-амин (44 мг, 0,271 ммоль), НВТУ (103 мг, 0,271 ммоль) и триэтиламина (0,038 мл, 0,271 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и направляли на

обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колодка Sunfire C18 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *трет*-бутил-N-циклопропил-N-[[[(3*S*)-1-[5-[(2,8-диметилимидазо[1,2-]пиазин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил]карбамата. MS (ES⁺) 507 [M+H]⁺.

- 5 *трет*-Бутил-N-циклопропил-N-[[[(3*S*)-1-[5-[(2,8-диметилимидазо[1,2-]пиазин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]метил]карбамат (22 мг, 0,0434 ммоль), метанол (0,50 мл) и 4N хлористый водород в 1,4-диоксане (0,50 мл, 2,00 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество с
- 10 помощью препаративной ВЭЖХ (колодка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[(3*R*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-ил]-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 407,4 [M+H]⁺, время удерживания 2,09 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,67 (s, 1H), 9,16 (s, 1H),
- 15 8,77 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,03 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=0,7 Гц, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,28 (dd, J=7,2, 11,2 Гц, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,71 - 2,68 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 1H), 2,50 - 2,47 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,36 (dd, J=1,9, 1,9 Гц, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 2H), 1,76 (s, 1H), 0,41 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,22 (m, 2H).

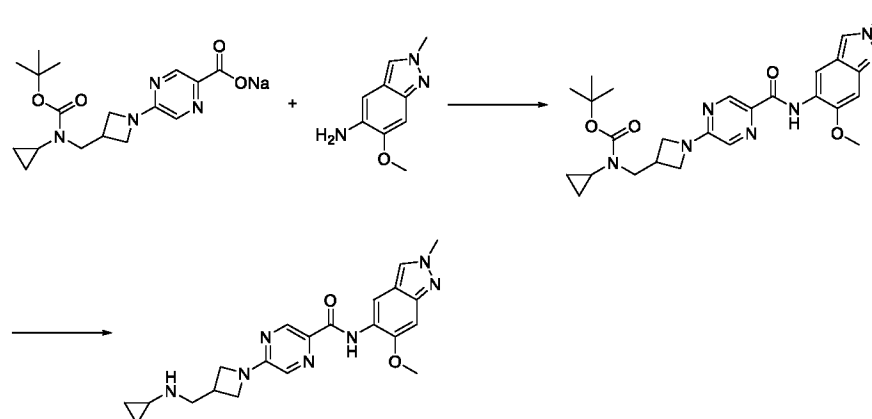
- 20 **Пример 284:** 5-[(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-ил]-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид



- 5-Хлор-*N*-(2,8-диметил-1,8а-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (100 мг, 0,328 ммоль, 1,00 экв.) и дигидрохлорид *N*-[[[(3*R*)-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина (91 мг, 0,427 ммоль, 1,30 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (3,00 мл) и добавляли триэтиламин (183 мкл, 1,31 ммоль, 4,00 экв.). Смесь нагревали до 140 °С в течение 40 минут в микроволновой печи. Растворитель упаривали и распределяли между ДХМ (15 мл) и водой (5 мл), разделяли полученные фазы и экстрагировали водную фракцию с помощью ДХМ (2×5 мл). Объединенные органические
- 25 фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали в вакууме и упаривали. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с
- 30

получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 407 (M+H)⁺, время удерживания 2,09 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,65 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, J=5,1 Гц, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,69 (s, 4H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 1H), 2,08 - 2,07 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 0,36 (d, J=6,4 Гц, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H).

Пример 285: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-N-(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид

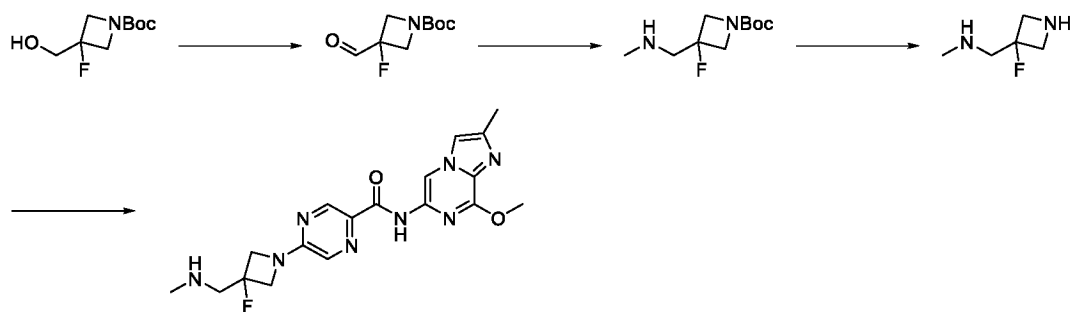


Смесь 6-метокси-2-метил-индазол-5-амина (80 мг, 0,45 ммоль), [4-[3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил]бензоил]оксинатрия (166 мг, 0,451 ммоль), HBTU (171 мг, 0,451 ммоль) и триэтиламина (0,31 мл, 2,26 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали органические вещества с применением EtOAc (3×). Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, декантировали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое применяли без дополнительной очистки. МС (ES⁺) 507,0 [M]⁺.

Раствор *трет*-бутил-N-циклопропил-N-[[1-[5-[(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]азетидин-3-ил]метил]карбамата (280 мг, 0,552 ммоль) и 4N хлористого водорода в 1,4-диоксане (3,0 мл, 12,0 ммоль) в метаноле (3,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли неочищенное вещество на препаративную ВЭЖХ для очистки (колонок X-Bridge Phenyl 19×150mm, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-ил]-N-(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 408,4 [M+H]⁺, время удерживания 2,53 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,02 (s, 1H), 8,70 (d,

$J=1,4$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,89 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,21 (dd, $J=8,2, 8,2$ Гц, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,84 (dd, $J=4,9, 9,0$ Гц, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 0,40 - 0,35 (m, 2H), 0,23 - 0,19 (m, 2H).

5 **Пример 286:** 5-(3-фтор-3-((метиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,44 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (1,24 г, 2,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением конечного вещества, который применяли без дополнительной очистки.

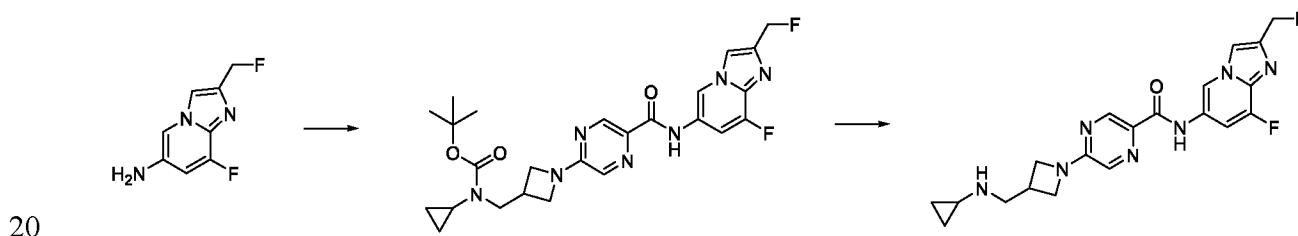
К смеси *трет*-бутил-3-фтор-3-формилазетидин-1-карбоксилата (610 мг, 3,00 ммоль) и 2М метиламина (1,5 мл, 3,00 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (636 мг, 3,00 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водой и перемешивали в течение 15 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали при пониженном давлении. Остаток помещали в MeOH и пропускали через картридж SCX-2 (5 г). Продукт элюировали, используя 2М NH_3 в MeOH, и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 4,08 - 3,92 (m, 4H), 2,95 (d, $J=22,9$ Гц, 2H), 2,49 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Раствор *трет*-бутил-3-фтор-3-(метиламинометил)азетидин-1-карбоксилата (211 мг, 0,967 ммоль), 4N хлористого водорода в 1,4-диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль) и метанола (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и помещали остаток в MeOH. Смесь пропускали через картридж SCX-2 (5 г) и элюировали продукт с помощью 2М NH_3 в

MeOH. Элюент, представляющий собой продукт, концентрировали при пониженном давлении и применяли без дополнительной очистки.

Суспензию 1-(3-фторазетидин-3-ил)-*N*-метил-метанамина (44 мг, 0,372 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида (119 мг, 0,372 ммоль) и карбоната цезия (121 мг, 0,372 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4,00 мл) нагревали до 100 °С и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и направляли на обращенно-фазовую ВЭЖХ для очистки (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура, затем колонка Luna Phenyl-Hexyl 21,2×150 мм, 10 мкм 5-60% MeOH/H₂O (0,1% муравьиная кислота), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-фтор-3-(метиламинометил)азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 401,3 [M+H]⁺, время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=0,8 Гц, 1H), 4,41 - 4,21 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 2,97 (d, J=22,4 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

Пример 287: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид

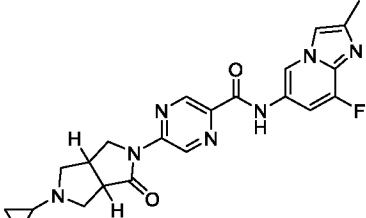


Смесь 8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиазин-6-амина (53 мг, 0,287 ммоль), 5-[3-[[*трет*-бутоксикарбонил(циклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил]пиазин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,287 ммоль, 1,00 экв.), HBTU (109 мг, 0,287 ммоль) и триэтиламина (0,2 мл, 1,44 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии ВЭЖХ с получением *трет*-бутилциклопропил((1-(5-((8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)азетидин-3-ил)метил)карбамата.

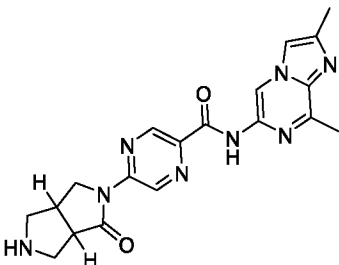
30 К раствору *трет*-бутилциклопропил((1-(5-((8-фтор-2-(фторметил)имидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)азетидин-3-ил)метил)карбамата (42 мг, 0,0818

ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью ахиральной СФХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES+) 414 (M+H)⁺, время удерживания 2,28 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (s, 1H), 9,31 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 - 8,70 (m, 1H), 8,30 (t, J=3,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 5,48 (d, J=48,3 Гц, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 3,86 (dd, J=4,7, 9,0 Гц, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 3H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 0,41 - 0,35 (m, 2H), 0,24 - 0,19 (m, 2H).

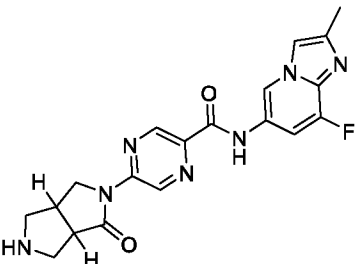
Следующее соединение получали из примера 225 с применением того же способа циклопропанирования, описанного для получения 1-циклопропил-3,3'-биазетидина (промежуточное соединение 41). Для разделения энантиомеров использовали хиральную СФХ.

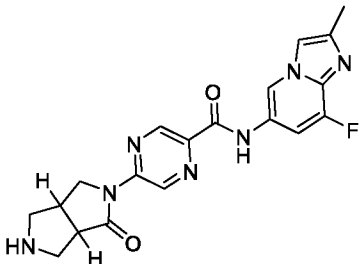
Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 288 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	ЖХ-МС (ES+) 436 (M+H) ⁺ , время удерживания 4 мин (аналитический метод BicarbBEHC18); время удерживания 1,64 мин (SFC4, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAISO 55% MeOH SOL1); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,88 (s, 1H), 9,70 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,21 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,09 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=9,1, 11,4 Гц, 1H), 3,75 (dd, J=3,3, 11,5 Гц, 1H), 3,29 - 3,27 (m, 1H), 3,11 (d, J=8,9 Гц, 1H), 2,99 (d, J=8,8 Гц, 1H), 2,91 - 2,88 (m, 1H), 2,70 - 2,63 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 1H), 0,40 - 0,37 (m, 2H), 0,29 - 0,24 (m, 2H).

Следующие аналоги лактама получали с применением способа Н (реакция сочетания в присутствии TCFH), используя кислоты, описанные в разделе промежуточных продуктов, и 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пирозин-6-амин (промежуточное соединение 41a), с последующим снятием Вос-защиты посредством способа С (снятие Вос-защиты с помощью HCl) или способа Е (снятие Вос-защиты с помощью ТФУ/ДХМ) и очищали конечные соединения с применением SCX.

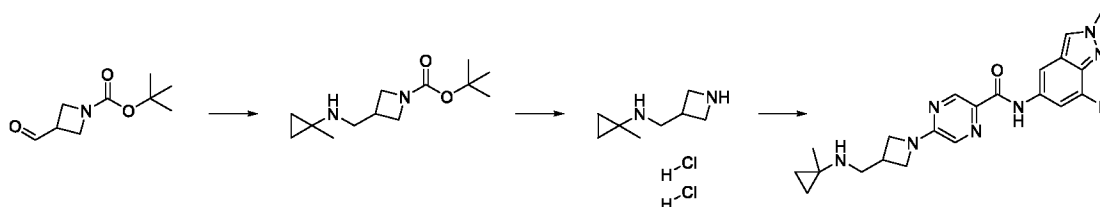
Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 289 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	ЖХ-MS (ES+) 393 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,96 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,08 (br s, 1H), 9,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,80 (dd, J=2,4, 11,5 Гц, 1H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,10 - 2,94 (m, 5H), 2,72 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Следующие аналоги лактама получали с применением Способ Р (Pd-катализируемое амидирование), используя коммерческие амиды или амиды, описанные в разделе промежуточных продуктов, и, если требуется, с последующим снятием Вос-защиты посредством способа С (снятие Вос-защиты с помощью HCl). Конечные соединения очищали с помощью ахиральной СФХ, с последующим применением хиральной СФХ.

Пример	Структура	Амид	Аналитические данные
Пример 290 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Цис-Изомер, Энантиомер 1	<i>трет</i> -бутил-4-оксогексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-MS (ES+) 396 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,73 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 7,06 мин (SFC1, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAISSO 55% EtOH SOL2); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (s, 1H), 9,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,11 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 3,75 (dd, J=3,1, 11,5 Гц, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 4H), 2,36 (d, J=0,7

			Гц, 3H).
Пример 291 (Стереохимия, заданная произвольно)	 Цис-Изомер, Энантиомер 2	<i>трет</i>-бутил-4-оксогексагидропирроло [3,4-с]пиррол-2(1H)-карбоксилат	ЖХ-MS (ES+) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 10,65 мин (SFC1, YMC CELLULOSE-SC + 0,1% DEAISO 55% EtOH SOL2); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (s, 1H), 9,73 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,11 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 3,75 (dd, J=3,1, 11,6 Гц, 1H), 3,28 (dt, J=1,9, 8,5 Гц, 1H), 3,22 - 3,17 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 4H), 2,35 (s, 3H).

Пример 292: *N*-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-((1-метилциклопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



- 5 Гидрохлорид 1-метилциклопропанамина (581 мг, 5,40 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (1,00 г, 5,40 ммоль, 1,00 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (3,28 г, 15,5 ммоль, 2,86 экв.) объединяли в дихлорметане (50,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (100 мл) и
- 10 интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и

промывали водой и солевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-(((1-метилциклопропил)амино)метил)азетидин-1-карбоксилата, который направляли непосредственно на следующую стадию.

5 *трет*-Бутил-3-[[1-(метилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат (1,40 г, 5,83 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М хлористый водород в диоксане (7,3 мл, 29,1 ммоль, 5,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (15 мл) при комнатной температуре в течение 21 часа, после чего концентрировали досуха с получением *N*-(азетидин-3-илметил)-1-метилциклопропан-1-амин, который направляли непосредственно на следующую

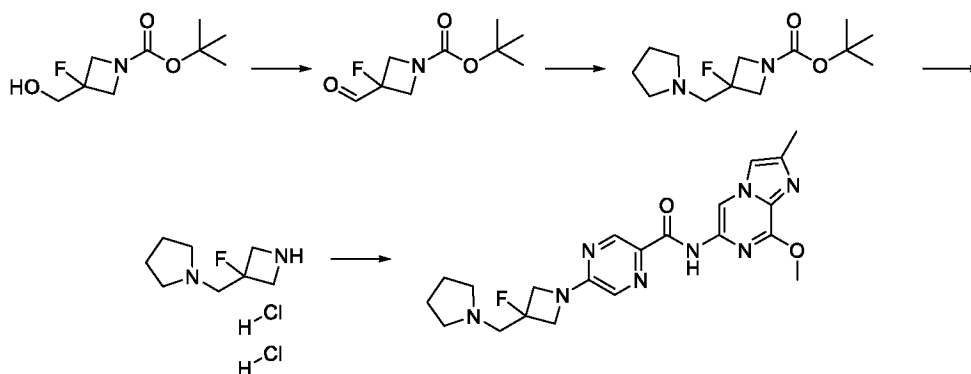
10 стадию.

Дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамина (129 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (847 мг, 2,60 ммоль, 4,00 экв.) и 5-(бензотриазол-1-илокси)-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,371 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17

15 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки с применением препаративной ВЭЖХ получали *N*-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-(((1-метилциклопропил)амино)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS

20 (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 2,55 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,00 (d, J=26,4 Гц, 2H), 2,59 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,73 - 1,69 (m, 4H).

25 **Пример 293:** 5-(3-фтор-3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



Суспензию *трет*-бутил-3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (500 мг, 2,44 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (1,24 г, 2,92 ммоль) в дихлорметане (15 мл)

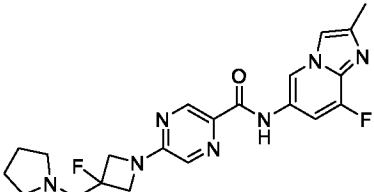
перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водным раствором тиосульфата натрия (10% масс./об.) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и перемешивали в течение 20 минут. Смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-фтор-3-формилазетидин-1-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

Смесь *трет*-бутил-3-фтор-3-формилазетидин-1-карбоксилата (480 мг, 2,36 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрида натрия (1,00 г, 4,72 ммоль, 2,00 экв.) и пирролидина (0,20 мл, 2,36 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Двухфазную смесь пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали органические вещества при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-фтор-3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбоксилата.

4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 7,94 ммоль, 5,00 экв.) и *трет*-бутил-3-фтор-3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-карбоксилат (410 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (5,00 мл) при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида 1-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]пирролидина, который применяли на следующей стадии в виде неочищенного вещества.

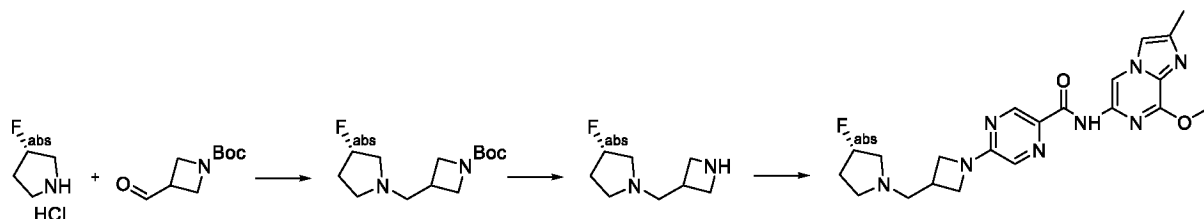
Дигидрохлорид 1-[(3-фторазетидин-3-ил)метил]пирролидина (120 мг, 0,519 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (677 мг, 2,08 ммоль, 4,00 экв.) и 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (165 мг, 0,519 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал присутствие продукта. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки с применением препаративной ВЭЖХ с последующим растиранием с Et₂O получали 5-(3-фтор-3-(пирролидин-1-илметил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид. ЖХ-MS (ES⁺) 441 (M+H)⁺, время удерживания 2,14 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,56 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 3,00 (d, J=26,4 Гц, 2H), 2,59 (dd, J=5,8, 5,8 Гц, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,73 - 1,69 (m, 4H).

Следующий пример получали с применением того же способа, используя 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид вместо 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаида.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 294		ЖХ-МС (ES+) 428 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,3, 13,1 Гц, 1H), 4,41 - 4,23 (m, 4H), 3,00 (d, J=27,0 Гц, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,73 - 1,68 (m, 4H).

5

Пример 295: 5-[3-[[[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид



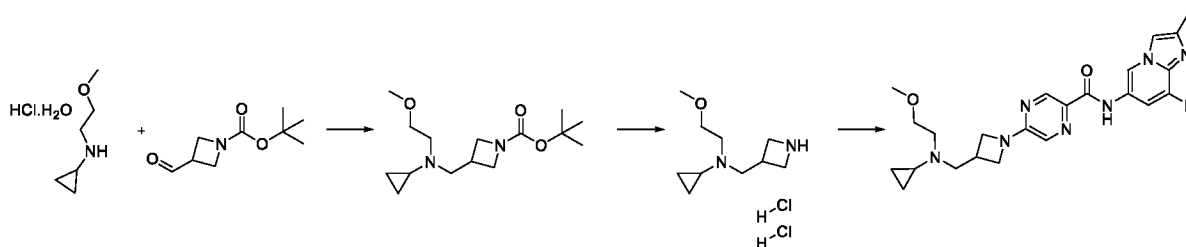
трет-Бутил-3-формазазетидин-1-карбоксилат (1,00 г, 5,40 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (2,52 г, 11,9 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид (*S*)-(+)-3-фторпирролидина (678 мг, 5,40 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 26 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-[[[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилата.

трет-Бутил-3-[[[(3*S*)-3-фторпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилат (698 мг, 2,70 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М HCl в диоксане (1,4 мл, 5,40 ммоль, 2,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида (3*S*)-1-

(азетидин-3-илметил)-3-фтор-пирролидина, который направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (150 мг, 0,471 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (613 мг, 1,88 ммоль, 4,00 экв.) и дигидрохлорид (3*S*)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-пирролидина (109 мг, 0,471 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-[3-[[*(3S)*-3-фторпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаида. ЖХ-МС (ES⁺) 441 (M+H)⁺, время удерживания 2,05 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,53 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (dd, J=1,1, 13,1 Гц, 2H), 5,30 - 5,11 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (dd, J=5,7, 9,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,89 - 2,59 (m, 5H), 2,35 (s, 4H), 2,23 - 2,08 (m, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H).

Пример 296: 5-(3-((циклопропил(2-метоксиэтил)амино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид



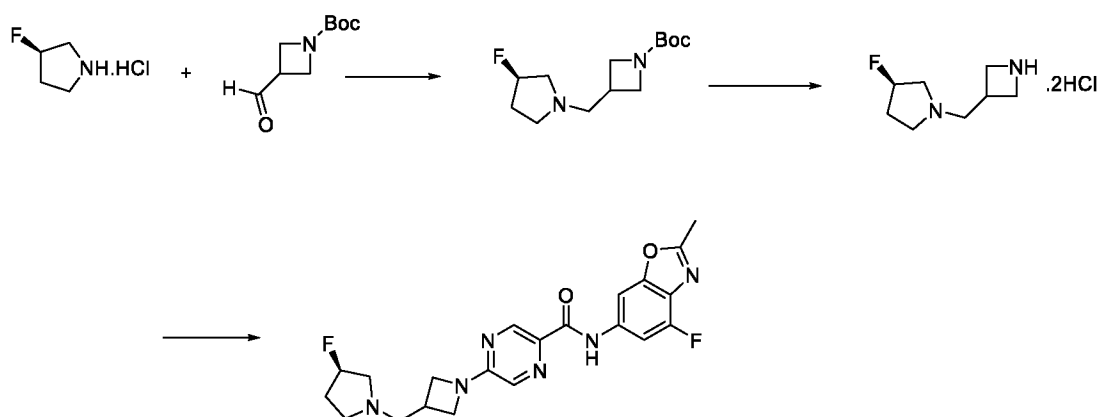
Гидрохлорид *N*-(2-метоксиэтил)циклопропанамин (250 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.), *трет*-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,25 г, 1,34 ммоль, 0,909 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (0,62 г, 2,95 ммоль, 2,00 экв.) объединяли в дихлорметане (50,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 19 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали путем пропускания через фазовый сепаратор и концентрирования досуха с получением *трет*-бутил-3-[[циклопропил(2-метоксиэтил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в виде неочищенного вещества.

4 М хлористый водород в диоксане (1,0 мл, 4,04 ммоль, 5,00 экв.) и *трет*-бутил-3-[[циклопропил(2-метоксиэтил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат (230 мг, 0,809 ммоль,

1,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (5,00 мл) при комнатной температуре в течение 21 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида *N*-(азетидин-3-илметил)-*N*-(2-метоксиэтил)циклопропанамин, который применяли на следующей стадии в виде неочищенного вещества.

- 5 5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (226 мг, 0,739 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (963 мг, 2,95 ммоль, 4,00 экв.) и дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)-*N*-(2-метоксиэтил)циклопропанамин (190 мг, 0,739 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой.
- 10 Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток направляли на очистку посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-[3-[[циклопропил(2-метоксиэтил)амино]метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-
- 15 ил)пиразин-2-карбоксаида. ЖХ-MS (ES+) 454 (M+H)⁺, время удерживания 1,94 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,81 (dd, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 3,46 (dd, J=6,1, 6,1 Гц, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,90 (d, J=7,7 Гц, 2H), 2,74 (dd, J=6,2, 6,2 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 - 1,80 (m, 1H), 0,51 - 0,45 (m, 2H), 0,33 - 0,28 (m, 2H).
- 20

Пример 297: (*R*)-*N*-(4-фтор-2-метилбензо[*d*]оксазол-6-ил)-5-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксаимид

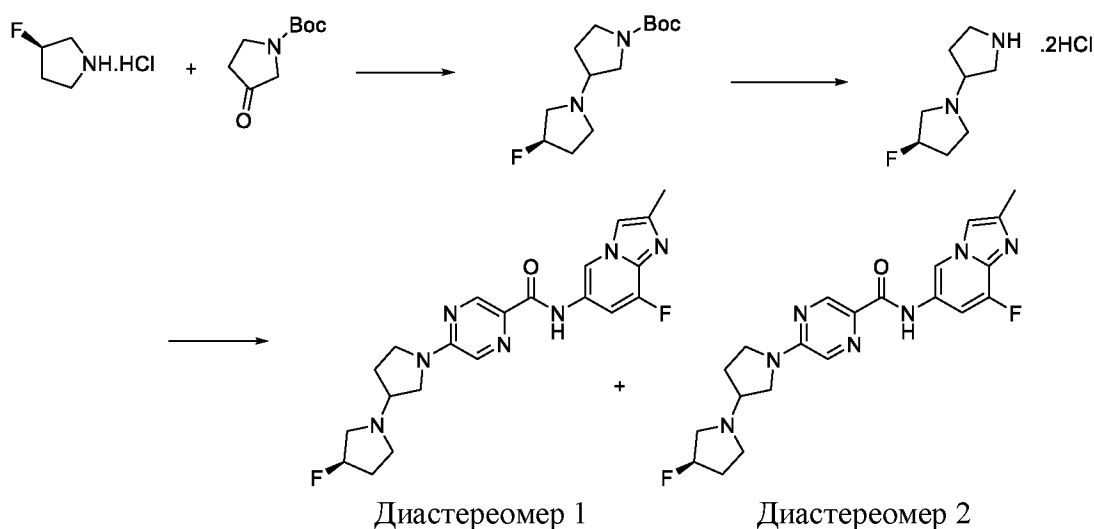


- 25 *трет*-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (303 мг, 1,43 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (200 мг, 1,59 ммоль, 2,45 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси

добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Реакционную смесь дополнительно подщелачивали с помощью ~10% NaOH. Смесь экстрагировали посредством CH₂Cl₂, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. К неочищенному продукту добавляли метиловый спирт (5,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль, 12,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем концентрировали в вакууме с получением (R)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина 2HCl, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Дигидрохлорид (3R)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-пирролидина (150 мг, 0,650 ммоль, 1,33 экв.), 5-хлор-N-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,489 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (319 мг, 0,978 ммоль, 2,00 экв.) и N,N-диметилформамид (4,00 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 3 дней. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Соли цезия отфильтровывали и очищали продукт посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-MS (ES+) 429 (M+H)⁺, время удерживания 2,78 мин (аналитический метод AcHSSC18. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,61 (s, 1H), 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,84 (dd, J=1,8, 12,7 Гц, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,29 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,88 (dd, J=5,6, 8,9 Гц, 2H), 3,03 - 2,98 (m, 1H), 2,88 - 2,74 (m, 3H), 2,70 - 2,57 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,19 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,80 (m, 1H).

Пример 298: N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-5-((3R,3'R)-3-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид и **пример 299:** N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-5-((3R,3'S)-3-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид



N-Вос-3-пирролидинон (1097 мг, 5,92 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (3764 мг, 17,8 ммоль, 3,00 экв.) и гидрохлорид (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (818 мг, 6,51 ммоль, 1,10 экв.) объединяли в дихлорметане (50,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Смесь дополнительно подщелачивали с помощью ~10% NaOH, затем экстрагировали посредством CH₂Cl₂, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением продукта. К указанному продукту добавляли метиловый спирт (5,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (2,0 мл, 8,00 ммоль, 12,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрировали в вакууме с получением (3*R*)-3-фтор-1,3'-бипирролидина·2HCl, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Дигидрохлорид (3*R*)-3-фтор-1-пирролидин-3-ил-пирролидина (238 мг, 1,03 ммоль, 1,21 экв.), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (260 мг, 0,851 ммоль, 1,00 экв.), *N,N*-диметилформамид (4,50 мл) и карбонат цезия (970 мг, 2,98 ммоль, 3,50 экв.) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 3 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры. Соли цезия отфильтровывали и очищали продукт посредством ахиральной препаративной ВЭЖХ, затем дополнительно очищали с помощью хиральной СФХ, после чего получали:

Диастереоизомер 1, произвольно заданный как *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-((3*R*,3'*R*)-3-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид.

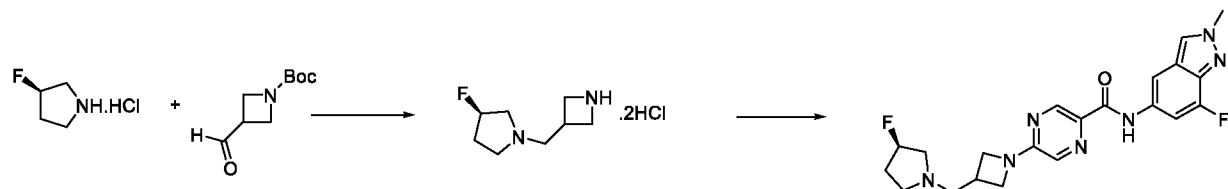
ЖХ-MS (ES⁺) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 5,34 -

5,15 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, J=7,0, 10,9 Гц, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H).

Диастереоизомер 2, произвольно заданный как *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2- α]пиридин-6-ил)-5-((3*R*,3'*S*)-3-фтор-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиразин-2-карбоксамид.

ЖХ-МС (ES⁺) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 5,34 - 5,15 (m, 1H), 3,85 - 3,71 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 3,41 (dd, J=7,0, 10,9 Гц, 1H), 3,01 - 2,86 (m, 3H), 2,81 - 2,67 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25 - 2,09 (m, 2H), 1,99 - 1,83 (m, 2H).

Пример 300: (*R*)-*N*-(7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)-5-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

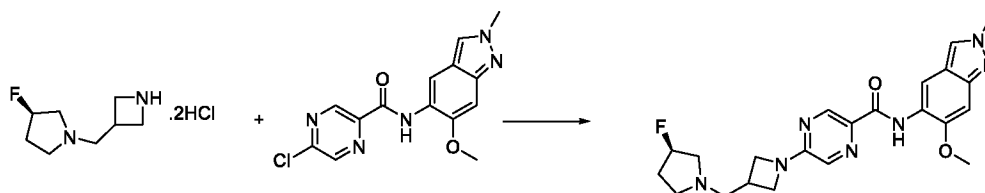


трет-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (1180 мг, 6,37 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (2971 мг, 14,0 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (800 мг, 6,37 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Затем смесь подщелачивали водным 2М раствором NaOH, экстрагировали с помощью CH₂Cl₂, высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли метанол (30,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (20 мл, 78,4 ммоль, 12,3 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида (*R*)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фторпирролидина, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Дигидрохлорид (3*R*)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-пирролидина (150 мг, 0,608 ммоль, 2,00 экв.), 5-(бензотриазол-1-илокси)-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (125 мг, 0,310 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (935 мг, 2,87 ммоль, 9,44 экв.) и *N,N*-диметилформамид (4,00 мл) объединяли и нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали

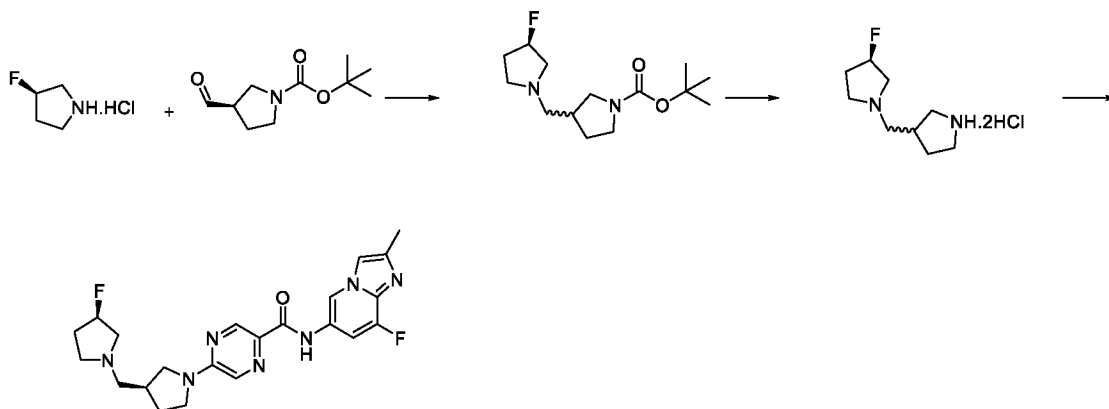
посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 428 (M+H)⁺, время удерживания 3,56 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,28 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,43 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,87 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,7 Гц, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,28 (t, J=8,5 Гц, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,86 (dd, J=5,5, 9,0 Гц, 2H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,86 - 2,59 (m, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 2H), 2,23 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,80 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -128,40 (dd, J= 3,0, 13,7 Гц, 1F), -166,00 - -166,50 (m, 1F).

Пример 301: (R)-5-(3-((3-фторпирролидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)-N-(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



Дигидрохлорид (3R)-1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-пирролидина (150 мг, 0,650 ммоль, 1,96 экв.), 5-хлор-N-(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (105 мг, 0,331 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (1000 мг, 3,07 ммоль, 9,26 экв.) и N,N-диметилформамид (4,00 мл) объединяли и перемешивали при 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. В результате получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 440 (M+H)⁺, время удерживания 2,54 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,04 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,30 - 5,12 (m, 1H), 4,27 (t, J=8,6 Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,89 - 2,77 (m, 2H), 2,74 (d, J=8,2 Гц, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 1H), 1,93 - 1,79 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -166,00 - -166,50 (m, 1F).

Пример 302: N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-5-((S)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

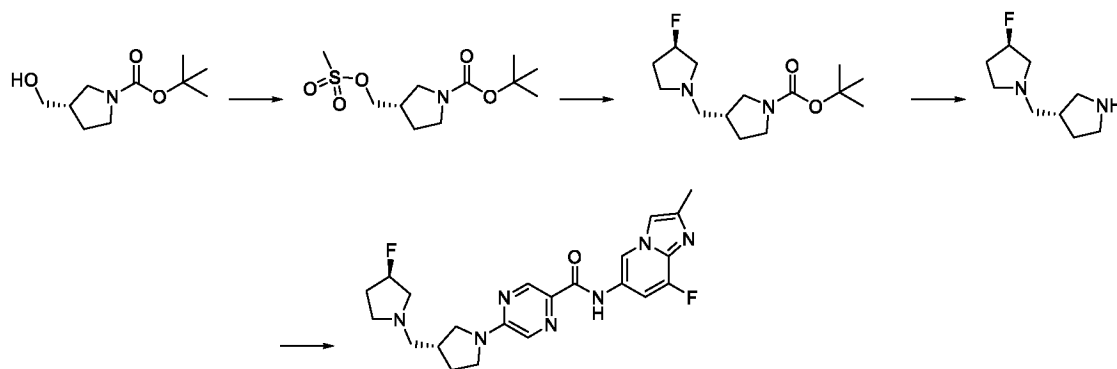


трет-Бутил-(3*R*)-3-формилпирролидин-1-карбоксилат (317 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксигидрид натрия (743 мг, 3,50 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (200 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и энергично перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Смесь подщелачивали водным 2М раствором NaOH, экстрагировали посредством CH₂Cl₂, высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали при пониженном давлении. Затем добавляли метанол (30,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (4,9 мл, 19,6 ммоль, 12,3 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида (3*R*)-3-фтор-1-(пирролидин-3-илметил)пирролидина, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Дигидрохлорид (3*R*)-3-фтор-1-(пирролидин-3-илметил)пирролидина (100 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (125 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат цезия (266 мг, 0,816 ммоль, 2,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (1,00 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли ДМСО и направляли на очистку посредством препаративной ВЭЖХ. В результате получали продукт. Хиральный анализ контроля качества показал присутствие двух пиков, наблюдаемых в соотношении 40:60. Указанный продукт направляли для разделения методом хиральной СФХ, что позволило получить указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 442 (M+H)⁺, время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18). СФХ время удерживания 6,9 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEASIO 50% EtOH SOL5). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (с, 1H), 9,20 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 5,31 - 5,13 (m, 1H), 3,80 - 3,67 (m, 2H), 3,58 - 3,50 (m, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 1H), 2,94 - 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,79 (m, 2H), 2,69 - 2,58 (m, 2H),

2,48 (d, J=4,1 Гц, 1H), 2,36 - 2,35 (m, 4H), 2,22 - 2,09 (m, 2H), 1,97 - 1,72 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,19 (dd, J= 3,0, 12,2 Гц, 1F), -165,90 - -166,36 (m, 1F).

Пример 303: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((*R*)-3-(((*R*)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамид



К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) и триэтиламина (0,42 мл, 2,98 ммоль, 2,00 экв.) в дихлорметане (10,00 мл) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,64 ммоль, 1,10 экв.) и перемешивали реакцию в течение 18 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и высушивали органическую фазу над гидрофобной фриттой. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3*S*)-3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

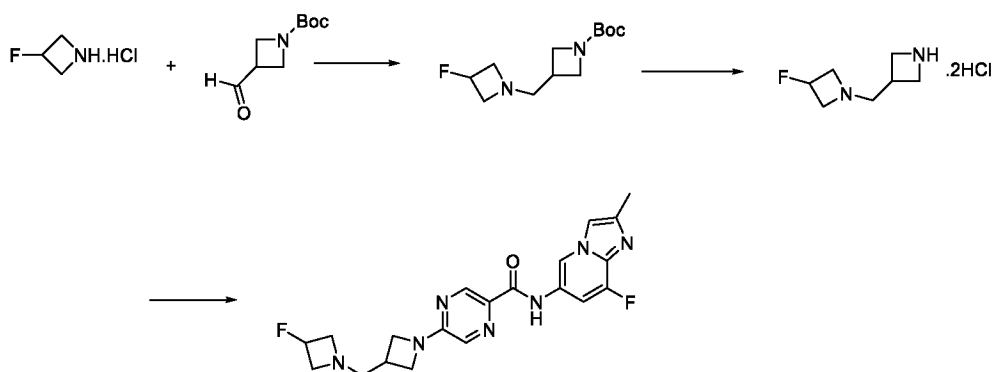
трет-Бутил-(3*S*)-3-(метилсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (400 мг, 1,43 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ацетонитриле (4,00 мл) и добавляли триэтиламин (0,60 мл, 4,30 ммоль, 3,00 экв.) с последующим добавлением гидрохлорида (*R*)-(-)-3-фторпирролидина (360 мг, 2,86 ммоль, 2,00 экв.). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи до 120 °С в течение 2 часов. Добавляли воду и экстрагировали продукт в этилацетат. Органическую фазу высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3*R*)-3-[[3-фторпирролидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-(3*R*)-3-[[3-фторпирролидин-1-ил]метил]пирролидин-1-карбоксилат (290 мг, 1,06 ммоль, 1,00 экв.), 4М хлористый водород в 1,4-диоксане (2,7 мл, 10,6 ммоль, 10,0 экв.) и 1,4-диоксан (5,00 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида (3*R*)-3-фтор-1-[[3-пирролидин-3-ил]метил]пирролидина, который применяли непосредственно на следующей стадии.

Дигидрохлорид (3*R*)-3-фтор-1- [[(3*S*)-пирролидин-3-ил]метил]пирролидина (100 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (125 мг, 0,408 ммоль, 1,00 экв.) и карбонат цезия (266 мг, 0,816 ммоль, 2,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (1,00 мл) перемешивали при 100 °С в течение 18 часов.

- 5 Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. В результате получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-МС (ES⁺) 442 (M+H)⁺, время удерживания 1,89 мин (аналитический метод AcHSSC18), СФХ время удерживания 4,8 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEASIO 50% EtOH SOL5). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (с, 1H), 9,20 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 5,31 - 5,13 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,31 - 3,28 (m, 1H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,73 - 2,54 (m, 3H), 2,46 (d, J=7,0 Гц, 1H), 2,35 - 2,35 (m, 4H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 1,98 - 1,73 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,2 (dd, J= 3,0, 12,2 Гц, 1F), -165,9 - -166,4 (m, 1F).
- 10

- 15 **Пример 304:** *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

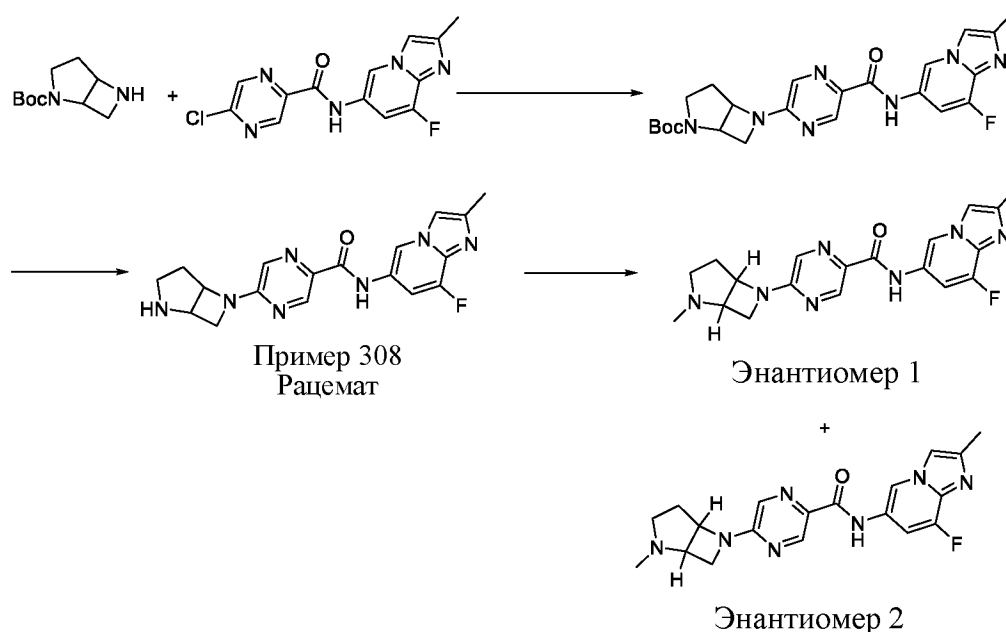


- трет*-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (332 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (836 мг, 3,94 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид 3-фторазетидина (200 мг, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (5,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и энергично перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Реакционную смесь подщелачивали водным 2М раствором NaOH, экстрагировали с помощью ДХМ и высушивали над гидрофобной фриттой. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Добавляли метанол (10,00 мл) и 4 М соляную кислоту в диоксане (5,5 мл, 22,1 ммоль, 12,3 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением дигидрохлорида 1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-азетидина, который применяли непосредственно на следующей стадии.
- 20
- 25

Дигидрохлорид 1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-азетидина (100 мг, 0,461 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (300 мг, 0,921 ммоль, 2,00 экв.) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (141 мг, 0,461 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (1,00 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С.

- 5 Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой посредством ахиральной СФХ. В результате получали *указанное в заголовке соединение*. ЖХ-МС (ES⁺) 414 (M+H)⁺, время удерживания 3,35 мин (аналитический метод BicarbVENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,9, 3,1 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 5,27 - 5,07 (m, 1H), 4,23 (t, J=8,3 Гц, 2H), 3,88 - 3,82 (m, 2H), 3,63 - 3,55 (m, 2H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,77 - 2,74 (m, 3H), 2,35 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,3 (dd, J=3,1, 13,6, Гц, 1F), -177,46 - -177,86 (m, 1F).

- Пример 305:** 5-(2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид, **примеры 306 и 310:** *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((1*S*,5*S*)-2-метил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)пиразин-2-карбоксамид и *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((1*R*,5*R*)-2-метил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



20

трет-Бутил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (105 мг, 0,530 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (162 мг, 0,530 ммоль), карбонат цезия (259 мг, 0,794 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (1 мл) объединяли и нагревали при 100 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли

ДХМ и промывали соевым раствором/водным раствором бикарбоната натрия. Затем органическую фазу концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии путем элюирования циклогексаном/EtOAc (градиент 0-100%). Объединяли соответствующие фракции и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES⁺) 469 (M+H)⁺, время удерживания 1,43 мин.

трет-Бутил-6-

[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]]пиридин-6-

ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилат (163 мг, 0,349 ммоль) подвергали способу С. Продукт очищали с помощью ахиральной СФХ с получением 5-(2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 368 (M+H)⁺, время удерживания 1,7 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,41 (d, J=3,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J=10,4 Гц, 1H), 5,08 - 5,06 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,89 (q, J=7,0 Гц, 1H), 3,49 - 3,42 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,30 - 1,24 (m, 2H).

К раствору 5-(2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (173 мг, 0,471 ммоль) в метиловом спирте (5 мл) добавляли раствор формальдегида (37% масс. в воде; стабилизированный 7-8% метанолом) (0,65 мл, 23,5 ммоль) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (200 мг, 0,942 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь распределяли между ДХМ и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали с помощью хиральной СФХ с получением двух энантиомеров:

Пример 309

Энантиомер 1 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]]пиридин-6-ил)-5-[(1*S*,5*S*)-2-метил-2,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил]пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 382 (M+H)⁺, время удерживания 3,11 мин (аналитический метод ViscarbVENHC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,6, 3,2 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (dd, J=2,3, 13,4 Гц, 1H), 5,05 (dd, J=5,3, 5,3 Гц, 1H), 4,15 (d, J=10,4 Гц, 1H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 3,88 (dd, J=6,1, 9,9 Гц, 1H), 2,98 (dd, J=6,8, 9,7 Гц, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,03 (dd, J=5,3, 13,2 Гц, 1H), 1,87 - 1,80 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132 (с, 1F).

Пример 310

Энантиомер 2 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-[(1*R*,5*R*)-2-метил-2,6-
 диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил]пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 382 (M+H)⁺,
 время удерживания 1,7 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО)
 δ 10,43 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,8, 3,0 Гц, 1H), 7,87
 5 (s, 1H), 7,56 (dd, J=2,3, 13,2 Гц, 1H), 5,04 (dd, J=5,4, 5,4 Гц, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,08 - 4,03 (m,
 1H), 3,88 (dd, J=6,1, 9,9 Гц, 1H), 3,01 - 2,96 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (d,
 J=0,7 Гц, 3H), 2,03 (dd, J=4,8, 13,1 Гц, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО)
 δ -132 (с, 1F).

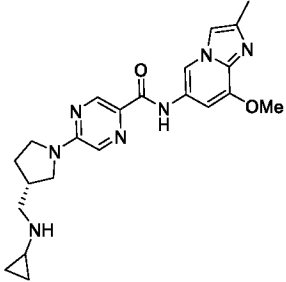
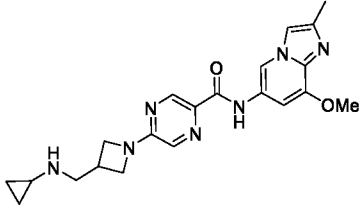
Соединения в приведенной ниже таблице получали из промежуточного соединения
 10 Н1 (5-хлор-*N*-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид) и
 указанного амина с применением способа D2.

	Структура	Промежуточный амин	Аналитические данные
Пример 307:		(<i>R</i>)- <i>N</i> - (пирролидин-3- илметил)циклопро панамин	ЖХ-МС (ES+) 426 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 9,05 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,51 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 3,03 (dd, J=7,3, 11,0 Гц, 2H), 2,50 - 2,34 (m, 1H), 2,12 - 2,12 (m, 4H), 1,91 - 1,81 (m, 3H), 1,54 - 1,51 (m, 1H), 0,15 (dd, J=1,5, 6,5 Гц, 2H), 0,01 -0,02 (m, 2H).
Пример 308:		<i>N</i> -(азетидин-3- илметил)циклопро панамин	ЖХ-МС (ES+) 412 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,89 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,21 (s, 1H), 9,05 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,48 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J=0,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,6 Гц, 1H),

			7,60 (d, J=2,1 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,64 (dd, J=4,9, 9,0 Гц, 2H), 2,72 - 2,63 (m, 3H), 2,17 - 2,17 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,88 - 1,82 (m, 1H), 0,17 - 0,13 (m, 2H), 0,01 -0,02 (m, 2H).

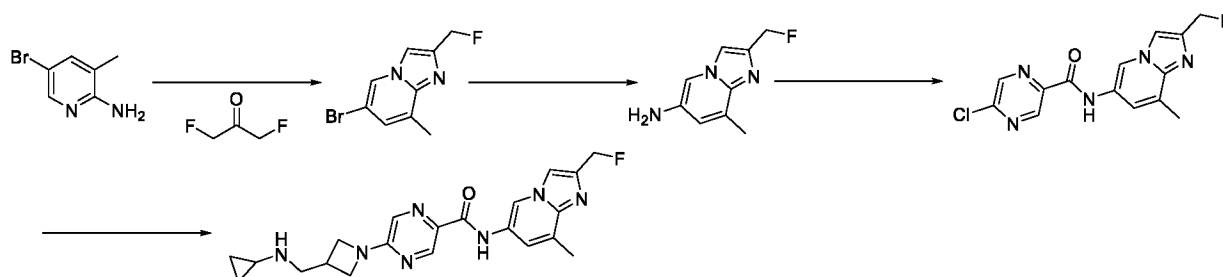
Соединения в приведенной ниже таблице получали из промежуточного соединения Н2 (5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид) и указанного амина с применением способа D2.

5

	Структура	Промежуточный амин	Аналитические данные
Пример 309		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(пирролидин-3-илметил)циклопропанамин	ЖХ-MS (ES+) 422 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,19 (s, 1H), 8,95 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,13 (d, J=1,5 Гц, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 2H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 1,82 - 1,73 (m, 1H), 0,47 - 0,42 (m, 2H), 0,34 - 0,30 (m, 2H).
Пример 310		<i>N</i> -(азетидин-3-илметил)циклопропанамин	ЖХ-MS (ES+) 408 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,97 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H),

			6,89 (d, J=1,6 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=8,2, 8,2 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (ddd, J=4,8, 4,8, 4,8 Гц, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 3H), 2,07 (d, J=0,8 Гц, 3H), 1,89 - 1,83 (m, 1H), 0,18 - 0,14 (m, 2H), 0,02 -0,03 (m, 2H).

Пример 311: 5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)-N-(2-(фторметил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 2-Амино-5-бром-3-метилпиридин (65 мг, 0,348 ммоль), 1,3-дифторацетон (0,13 мл, 1,81 ммоль) и ИПС (1,00 мл) объединяли и перемешивали реакционную смесь при 95 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водным 15 мол. % NaOH. Органическую фазу концентрировали, разбавляли ДХМ и пропускали через картридж SCX при элюировании с применением MeOH и NH₃ (7 М) в MeOH.

10 Соответствующую фракцию концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES⁺) 244 (M+H)⁺, время удерживания 1,18 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,61 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,56 (d, J=48,4 Гц, 2H), 2,60 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -209,95 (t, J=45,5 Гц, 1F). Примечание: для наблюдения сигнала необходим расширенный диапазон ppm фтора.

15 В реакционную колбу добавляли 6-бром-2-(фторметил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин (78 мг, 0,321 ммоль), йодид меди(I) (12 мг, 0,0642 ммоль), карбонат калия (67 мг, 0,481 ммоль), раствор гидроксида аммония (0,020 мл, 0,481 ммоль), L-пролин (15 мг, 0,128 ммоль) и ДМСО (3,00 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь пропускали через картридж SCX при

20 элюировании с помощью ДХМ/MeOH 1:1 и NH₃ (7 М) в MeOH. Соответствующую фракцию концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES⁺) 180 (M+H)⁺, время удерживания 0,69 мин.

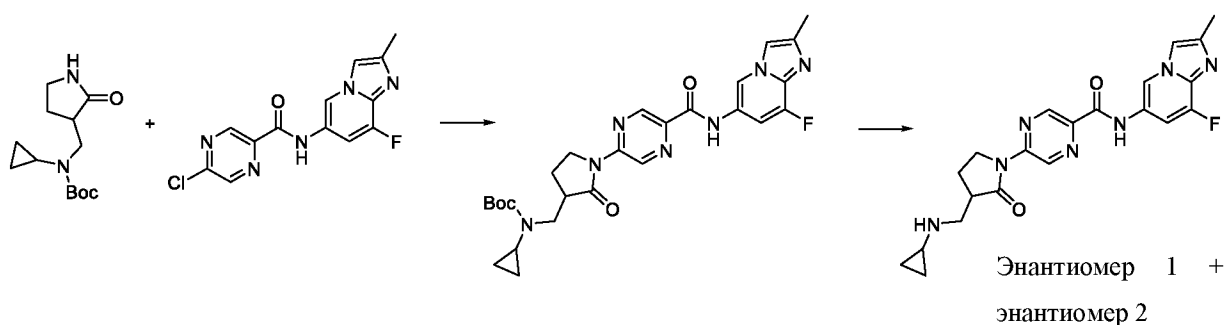
2-(Фторметил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (50 мг, 0,279 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (44 мг, 0,279 ммоль), гексафторфосфат хлор-N,N',N'-тетраметилформамидиния (117 мг, 0,419 ммоль) и 1-метилимидазол (0,067 мл, 0,837

25

ммоль) в ацетонитриле (5,00 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли ДХМ и промывали солевым раствором. Органическую фазу концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии путем элюирования циклогексаном/этилацетатом (градиент от 0 до 60%). Объединяли соответствующие фракции и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES^+) 320 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,22 мин. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,38 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,72 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,58 (d, $J=47,5$ Гц, 2H), 2,64 (s, 3H).

N-(Азетидин-3-илметил)циклопропанамин (18 мг, 0,144 ммоль), триэтиламин (0,14 мл, 1,01 ммоль) и 5-хлор-*N*-[2-(фторметил)-8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил]пиразин-2-карбоксамид (46 мг, 0,144 ммоль) объединяли в ацетонитриле (2,00 мл) и перемешивали при 55 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и направляли на ахиральную обращенно-фазовую хроматографию. ЖХ-MS (ES^+) 410 ($\text{M}+\text{H}^+$), время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,48 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,25 (d, $J=49,1$ Гц, 2H), 4,00 (dd, $J=8,3, 8,3$ Гц, 2H), 3,64 (dd, $J=4,9, 9,0$ Гц, 2H), 2,70 - 2,62 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,85 (ddd, $J=3,5, 6,6, 10,0$ Гц, 2H), 0,17 - 0,13 (m, 2H), 0,01 - 0,02 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO) δ -202,65 (t, $J=45,5$ Гц, 1F).

Пример 312: 5-(3-((циклопропиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид

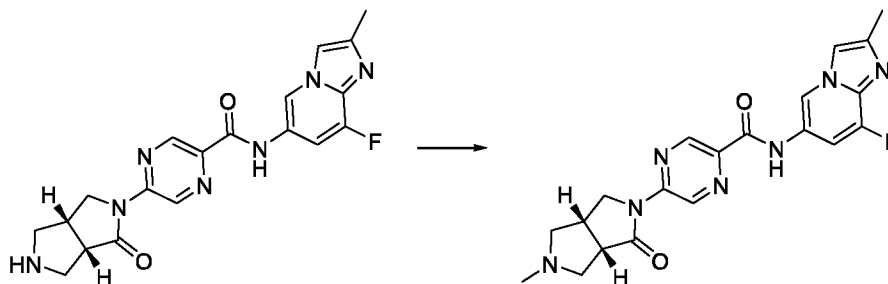


К раствору *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-[(2-оксопирролидин-3-ил)метил]карбамата (202 мг, 0,794 ммоль) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (243 мг, 0,794 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (388 мг, 1,19 ммоль) и дегазировали смесь в атмосфере азота путем барботирования в течение 20 минут. Добавляли ксантфос (46 мг, 0,0794 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (18 мг, 0,0199 ммоль) и нагревали полученную

смесь до 100 °С в инертной атмосфере в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали собранное твердое вещество посредством ДХМ. Собранную жидкость концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью ахиральной СФХ с получением *трет*-бутилциклопропил-((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)карбамата. ЖХ-МС (ES+) 523 (M+H)+.

трет-Бутилциклопропил((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)карбамат (195 мг, 0,372 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (5 г, элюирование смесью MeOH/ДХМ 50%, а затем с применением 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH. Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме с получением *указанного в заголовке соединения*. Образец дополнительно очищали с помощью ахиральной СФХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES+) 424 (M+H)+, время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,92 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,90 (dd, J=7,1, 10,9 Гц, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 5H), 2,23 - 2,21 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 2H), 0,39 – 0,29 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -131,83 (dd, J= 3,5, 12,3 Гц, 1H).

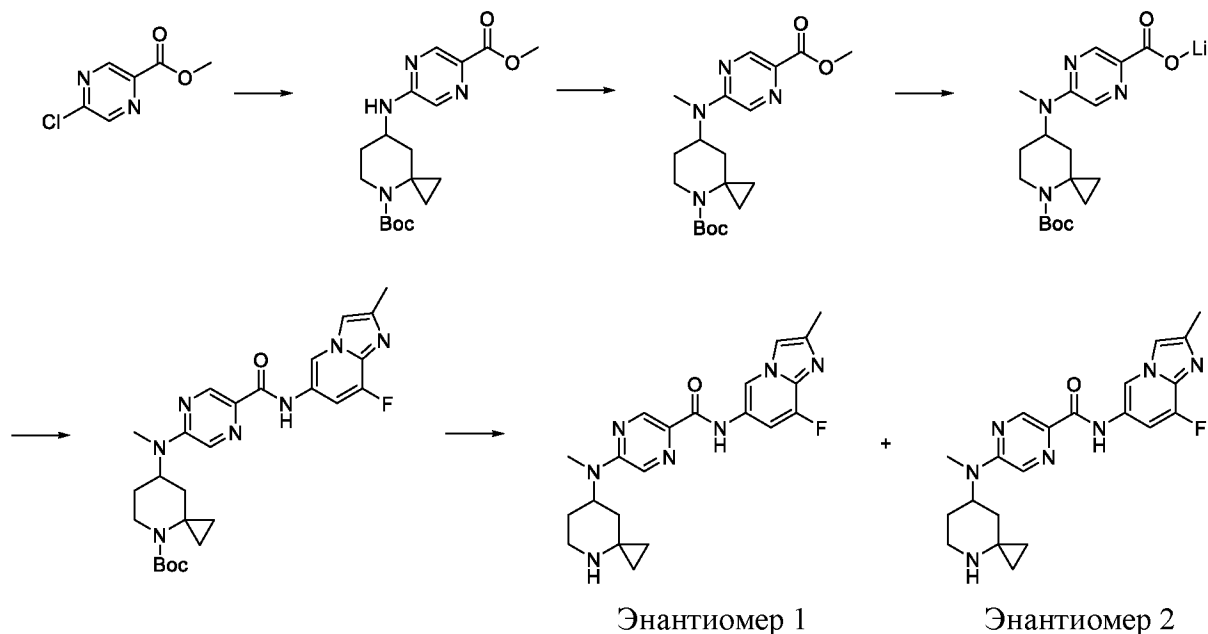
Пример 313: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-((3aR,6aS)-5-метил-1-оксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)пиразин-2-карбоксамид



Посредством **способа Q** при применении *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-((3aR,6aS)-1-оксогексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1*H*)-ил)пиразин-2-карбоксамида. Продукт очищали с помощью СФХ. ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)+, время удерживания 1,71 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,91 (s, 1H), 9,74 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 9,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,94 (d,

$J=2,6$ Гц, 1H), 7,59 (dd, $J=1,7, 12,9$ Гц, 1H), 4,23 (dd, $J=9,2, 11,5$ Гц, 1H), 3,83 (dd, $J=2,9, 11,5$ Гц, 1H), 3,35 - 3,32 (m, 1H), 3,11 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,88 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 2,39 - 2,31 (m, 5H), 2,24 (s, 3H).

- 5 **Пример 314 и пример 315:** (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(метил(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид и (*R*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(метил(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид



- 10 *трет*-Бутил-7-амино-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (500 мг, 2,21 ммоль), метил-5-хлор-2-пиразинкарбоксилат (381 мг, 2,21 ммоль), карбонат цезия (1447 мг, 4,44 ммоль, 2,01 экв.) и 1,4-диоксан (20 мл) объединяли и нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме. Остаток помещали в ДХМ и промывали водой, затем
- 15 полученные фазы разделяли с помощью фазового сепаратора. ДХМ удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (10 г, элюирование с помощью EtOAc в циклогексане 0-100%) с получением *трет*-бутил-7-((5-(метоксикарбонил)пиразин-2-ил)амино)-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата.

- 20 *трет*-Бутил-7-[(5-метоксикарбонилпиразин-2-ил)амино]-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (417 мг, 1,15 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (7 мл) объединяли в атмосфере азота. Добавляли йодметан (0,072 мл, 1,15 ммоль) и гидрид натрия (60%, 51 мг, 1,27 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления MeOH (для

избежания гидролиза сложного эфира). Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (25 г, элюирование с помощью EtOAc/циклогексана 0-90%) с получением *трет*-бутил-7-((5-(метоксикарбонил)пиразин-2-ил)(метил)амино)-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата.

5 *трет*-Бутил-7-[(5-метоксикарбонилпиразин-2-ил)-метиламино]-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (322 мг, 0,855 ммоль) растворяли в метиловом спирте (5 мл) и воде (1 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (39 мг, 0,941 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 50 °С. Растворитель удаляли в вакууме с получением 5-((4-(*трет*-бутоксикарбонил)-4-азаспиро[2,5]октан-7-ил)(метил)амино)пиразин-2-карбоксилата лития.

8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (49 мг, 0,299 ммоль) и [5-[(4-*трет*-бутоксикарбонил-4-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-метиламино]пиразин-2-карбонил]оксилития (100 мг, 0,271 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (4 мл). Добавляли триэтиламин (0,50 мл, 3,59 ммоль) и НВТУ (103 мг, 0,271 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 18 часов. Неочищенную реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-7-((5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)(метил)амино)-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилата.

15 *трет*-Бутил-7-[[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-метиламино]-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат (73 мг, 0,143 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и трифторуксусной кислоте (1,0 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли путем продувания образца потоком азота с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (элюирование посредством MeOH и 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH). Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме. Остаток высушивали путем вымораживания из 1:1 CH₃CN/вода с получением смеси требуемых продуктов. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ, после чего получали:

30 **Пример 318** Энантиомер 1

N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(метил(4-азаспиро[2,5]октан-7-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,99 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 9,2 мин (SFC1, LUX CELLULOSE-4 + 0,1% DEAISSO 50% MeOH SOL4); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,38 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,5 Гц,

1H), 7,54 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,33 (m, 3H), 2,13 (t, J=11,7 Гц, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 0,99 (dd, J=3,0, 11,9 Гц, 1H), 0,57 - 0,52 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -132,13 (dd, J= 2,9, 13,0 Гц, 1H).

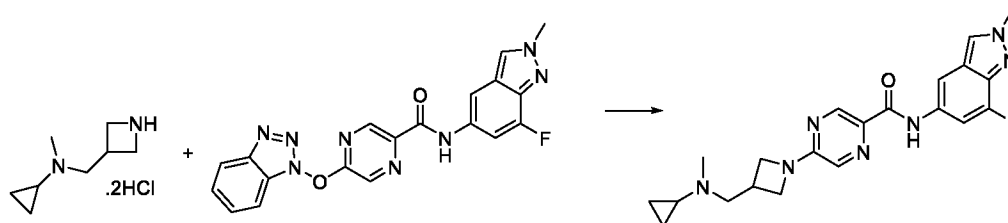
5

Пример 319 Энантиомер 2

N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(метил(4-азаспиро[2,5]октан-7-ил)амино)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,98 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 13,5 мин (SFC1, LUX CELLULOSE-4 + 0,1% DEASO 50% MeOH SOL4); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,38 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,74 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,99 - 2,92 (m, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 1H), 2,34 - 2,33 (m, 3H), 2,13 (t, J=11,7 Гц, 1H), 1,72 - 1,58 (m, 2H), 0,99 (dd, J=3,0, 11,9 Гц, 1H), 0,57 - 0,52 (m, 1H), 0,43 - 0,30 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -132,13 (dd, J= 2,9, 13,0 Гц, 1H).

15

Пример 316: 5-(3-((циклопропил(метил)амино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



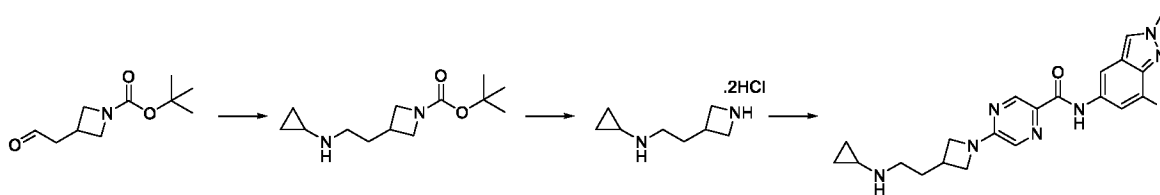
Карбонат цезия (322 мг, 0,989 ммоль), 5-(бензотриазол-1-илокси)-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (промежуточное соединение НЗ, 100 мг, 0,247 ммоль) и дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)-*N*-метилциклопропанамин (53 мг, 0,247 ммоль) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Собранную жидкость очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-MS (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 2,48 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,44 - 8,42 (m, 1H), 8,16 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 13,7 Гц, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 5H), 3,84 - 3,79 (m, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 1H), 2,80 - 2,77 (m, 2H), 2,29 - 2,28 (m, 3H), 1,69 - 1,62 (m, 1H), 0,49 - 0,44 (m, 2H), 0,33 - 0,28 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -128,42 (dd, J= 2,7, 13,8 Гц, 1H).

20

25

30

Пример 317: 5-(3-(2-(циклопропиламино)этил)азетидин-1-ил)-*N*-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



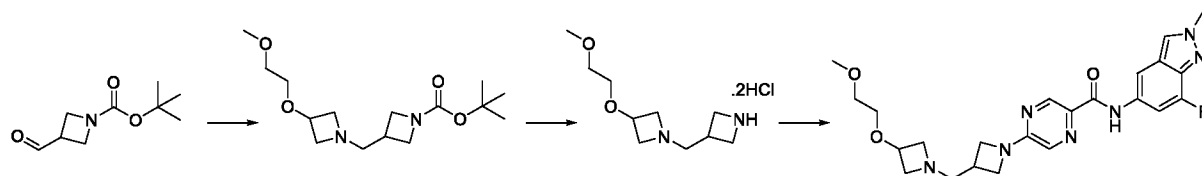
Триацетоксиборгидрид натрия (702 мг, 3,31 ммоль, 2,20 экв.), циклопропиламин (0,11 мл, 1,66 ммоль, 1,10 экв.) и *трет*-бутил-3-(2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-[2-(циклопропиламино)этил]азетидин-1-карбоксилата, который направляли непосредственно на следующую стадию.

трет-Бутил-3-[2-(циклопропиламино)этил]азетидин-1-карбоксилат (300 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М хлористый водород в диоксане (1,6 мл, 6,24 ммоль, 5,00 экв.) объединяли в метиловом спирте и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида *N*-[2-(азетидин-3-ил)этил]циклопропанамина, который направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Карбонат цезия (483 мг, 1,48 ммоль, 4,00 экв.), 5-(бензотриазол-1-илокси)-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,371 ммоль, 1,00 экв.) и дигидрохлорид *N*-[2-(азетидин-3-ил)этил]циклопропанамина (79 мг, 0,371 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток направляли на очистку посредством препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-(2-(циклопропиламино)этил)азетидин-1-ил)-*N*-(7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 2,53 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,25 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,41 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,6 Гц, 1H), 4,25 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,81 (dd, J=5,7, 9,0 Гц, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 1H), 2,57

(dd, J=5,7, 17,2 Гц, 2H), 2,11 - 2,01 (m, 2H), 1,77 (q, J=7,2 Гц, 2H), 0,37 - 0,31 (m, 2H), 0,21 - 0,17 (m, 2H).

Пример 318: 5-(3-(2-(циклопропиламино)этил)азетидин-1-ил)-N-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



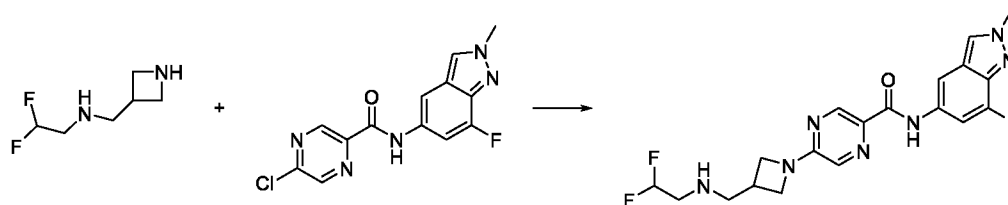
трет-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (0,28 г, 1,49 ммоль, 1,00 экв.), триацетоксиборгидрид натрия (0,70 г, 3,28 ммоль, 2,20 экв.) и гидрохлорид 3-(2-метоксиэтоксид)азетидина (250 мг, 1,49 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (20 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-[[3-(2-метоксиэтоксид)азетидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилата, который направляли непосредственно на следующую стадию.

4 М хлористый водород в диоксане (0,98 мл, 3,91 ммоль, 5,00 экв.) и *трет*-бутил-3-[[3-(2-метоксиэтоксид)азетидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилат (235 мг, 0,782 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в метиловом спирте и перемешивали при комнатной температуре в течение 66 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением дигидрохлорида 1-(азетидин-3-илметил)-3-(2-метоксиэтоксид)азетидина и направляли непосредственно на следующую стадию.

5-Хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (241 мг, 0,787 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (1026 мг, 3,15 ммоль, 4,00 экв.) и дигидрохлорид 1-(азетидин-3-илметил)-3-(2-метоксиэтоксид)азетидина (215 мг, 0,787 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 17 часов. Остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-[3-[[3-(2-метоксиэтоксид)азетидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES⁺) 470 (M+H)⁺, время удерживания 1,93 мин (аналитический

метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=2,1, 13,7 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,84 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 2H), 3,43 (dd, J=4,8, 4,8 Гц, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 3H), 2,69 (d, J=7,4 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

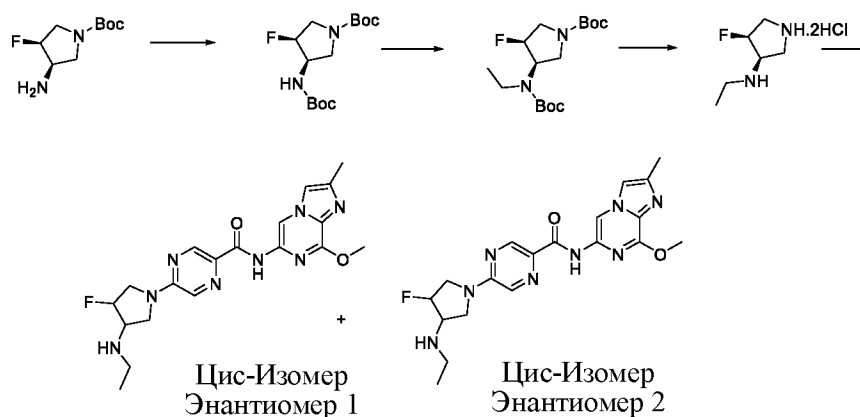
Пример 319: 5-(3-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)азетидин-1-ил)-*N*-(7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксаимид



5-Хлор-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксаимид (50 мг, 0,164 ммоль) и дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)-2,2-дифторэтан-1-амин (40 мг, 0,18 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли триэтиламин (0,068 мл, 0,491 ммоль). Реакцию перемешивали при 45 °С в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и собирали образовавшееся твердое вещество путем фильтрации. Твердое вещество промывали водой и ацетонитрилом, затем высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-МС (ES⁺) 420 (M+H)⁺, время удерживания 2,42 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (1H, s), 8,72 - 8,72 (1H, m), 8,43 (1H, d, J=2,8 Гц), 8,16 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,86 - 7,85 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J=1,6, 13,7 Гц), 6,01 (1H, tt, J=4,3, 56,2 Гц), 4,19 - 4,18 (5H, m), 3,88 (2H, dd, J=4,6, 8,9 Гц), 2,96 - 2,88 (6H, m); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -120,45 (td, J= 16,2, 56,8 Гц, 2F), -128,42 (dd, J= 3,5, 13,8 Гц, 1F).

Пример 320 и пример 321: 5-((3*S*,4*R*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид

и 5-((3*R*,4*S*)-3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид



Цис-*трет*-бутил-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (2,17 г, 10,64 ммоль), дихлорметан (40 мл), триэтиламин (2 мл) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,55 г, 11,7 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((третбутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (неочищенный, полученный на предыдущей стадии) и ДМФА (20 мл) объединяли при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли NaN (60% в масле) (511 мг, 12,77 ммоль) с последующим добавлением EtI (1 мл, 12,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней, затем разбавляли EtOAc, промывали водой (4×), соевым раствором (1×) и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

трет-Бутил-(3*R**,4*S**)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)(этил)амино)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), метанол (15 мл) и 4N HCl в диоксане (15 мл) объединяли и перемешивали в течение 16 часов. Затем реакционную смесь упаривали досуха с получением (3*R**,4*S**)-*N*-этил-4-фторпирролидин-3-амин·2HCl, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

(3*R**,4*S**)-*N*-этил-4-фторпирролидин-3-амин·2HCl (234 мг, 1,14 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (364 мг, 1,14 ммоль), карбонат цезия (1,48 г, 4,56 ммоль) и диоксан (20 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение ночи. Затем соли цезия отфильтровывали, промывая с помощью EtOAc. Органический

фильтрат упаривали досуха и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой с помощью хиральной СФХ, после чего получали:

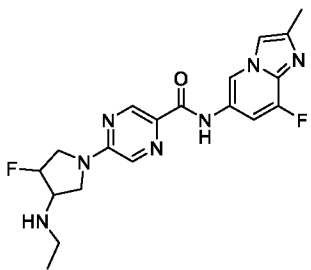
Пример 322, энантиомер 1

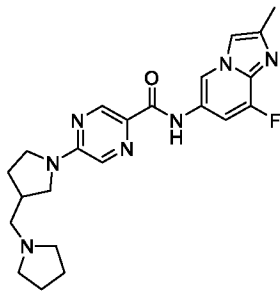
5 5-(3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES+) 415 (M+H)⁺, время удерживания 1,95 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,37 (d, J=54,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,24 (dd, J=10,1, 10,1 Гц, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,11 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

Пример 323, энантиомер 2

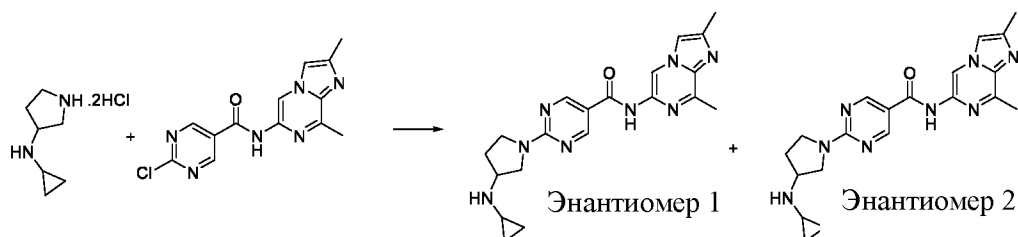
15 5-(3-(этиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES+) 415 (M+H)⁺, время удерживания 1,95 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,56 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,81 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,37 (d, J=54,4 Гц, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,24 (dd, J=10,1, 10,1 Гц, 2H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,11 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

20 Следующие примеры получали с применением того же способа, используя 5-хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид вместо 5-хлор-N-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 324 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 1	ЖХ-MS (ES+) 402 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,71 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,80 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,5, 13,0 Гц, 1H), 5,38 (d, J=54,6 Гц, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 2H), 3,90 - 3,75 (m, 1H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,24 (dd, J=10,4, 10,4 Гц, 1H), 2,81 - 2,64 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,02 - 1,98 (m, 1H), 1,11 (dd, J=7,2, 7,2 Гц, 3H).

Пример 325		ЖХ-МС (ES+) 424,309 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,87 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 2H), 3,59 - 3,52 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,55 - 2,53 (m, 7H), 2,59 - 2,47 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,74 (s, 4H).

Пример 326 и пример 327: (*R*)-2-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид и (*S*)-2-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид



N-циклопропилпирролидин-3-амин·2HCl (157 мг, 0,79 ммоль), 2-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид (240 мг, 0,79 ммоль), карбонат цезия (650 мг, 2 ммоль) и ДМФА (5 мл) объединяли и нагревали в системе разложения проб HotBlock до 100 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Соли цезия отфильтровывали и очищали смесь продуктов посредством препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой с помощью хиральной СФХ, после чего получали:

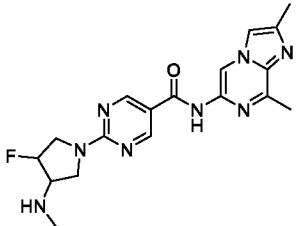
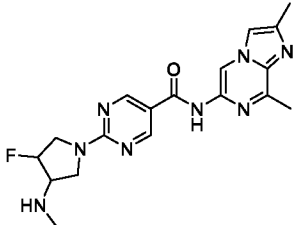
Пример 328

Энантиомер 1 2-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H)⁺, время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 3,76 - 3,41 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 0,43 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,31 - 0,22 (m, 2H).

Пример 329

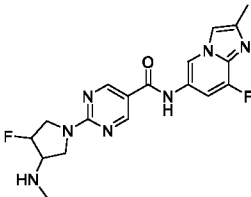
Энантиомер 2 2-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-
а]пиразин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 393 (M+H)⁺, время
удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □
10,72 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 3,76 - 3,41 (m, 6H), 2,75 (s, 3H), 2,42 (s,
5 3H), 2,16 - 2,09 (m, 2H), 1,97 - 1,88 (m, 1H), 0,43 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,31 - 0,22 (m, 2H).

Следующие примеры получали тем же способом, используя *цис*-4-фтор-*N*-метилпирролидин-3-амин·2HCl.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 330 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 1	ЖХ-МС (ES+) 385 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □ 10,76 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,99 - 8,97 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 5,34 (td, J=3,1, 54,5 Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,6, 10,6 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).
Пример 331 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 2	ЖХ-МС (ES+) 385 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □ 10,76 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,99 - 8,97 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 5,34 (td, J=3,1, 54,5 Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,18 (dd, J=10,6, 10,6 Гц, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,01 (s, 1H).

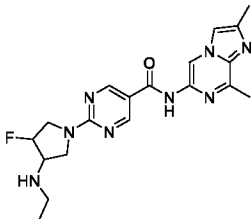
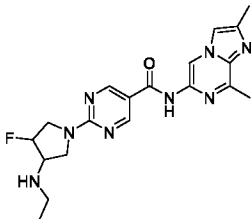
10 Следующий пример получали тем же способом, используя 2-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид и *цис*-4-фтор-*N*-метилпирролидин-3-амин·2HCl.

Пример	Структура	Аналитические данные

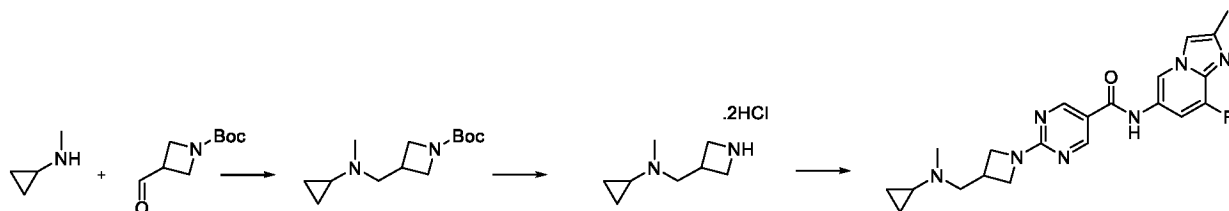
Пример 332 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 1	ЖХ-MS (ES+) 388 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,29 мин (аналитический метод BicarbBENC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □ 10,27 (s, 1H), 9,08 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,96 - 8,94 (m, 2H), 7,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=1,5, 12,8 Гц, 1H), 5,37 (td, J=3,0, 54,5 Гц, 1H), 4,07 - 3,93 (m, 2H), 3,88 - 3,73 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,21 (dd, J=10,6, 10,6 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,03 (s, 1H).

Следующие примеры получали тем же способом, используя 2-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид и цис-4-фтор-*N*-метилпирролидин-3-амин·2HCl.

5

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 333 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 1	ЖХ-MS (ES+) 399 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □ 10,76 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 5,30 (td, J=3,0, 54,1 Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,7, 10,7 Гц, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,08 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).
Пример 334 (хиральное разделение, хиральность, заданная произвольно)	 цис-Изомер, энантиомер 2	ЖХ-MS (ES+) 399 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) □ 10,76 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,98 (d, J=2,6 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 5,30 (td, J=3,0, 54,1 Гц, 1H), 4,04 - 3,89 (m, 2H), 3,84 - 3,69 (m, 1H), 3,57 - 3,44 (m, 1H), 3,19 (dd, J=10,7, 10,7 Гц, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,08 (dd, J=7,1, 7,1 Гц, 3H).

Пример 335: 2-[3-[[циклопропил(метил)амино]метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамид

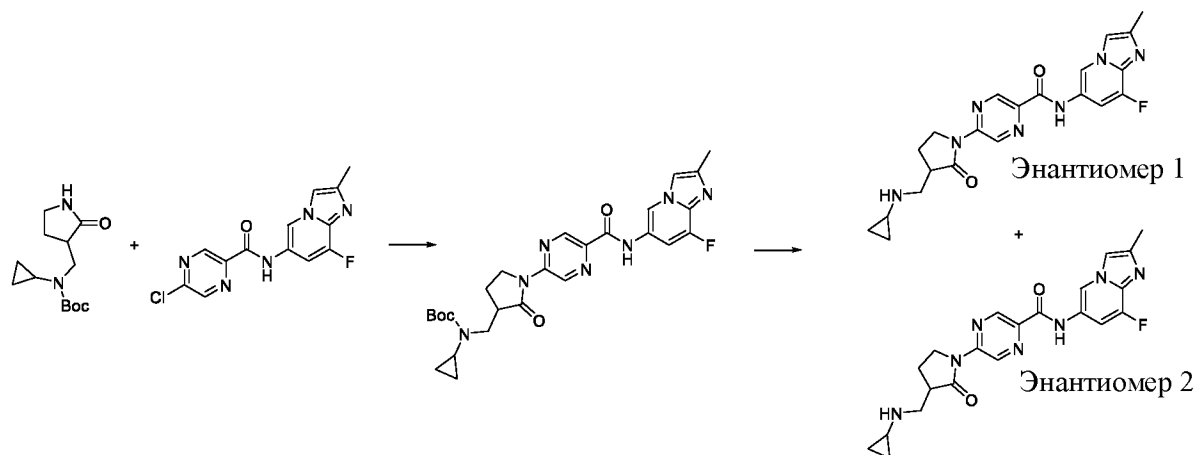


Триацетоксиборгидрид натрия (0,30 г, 1,43 ммоль, 2,20 экв.) и *N*-метилциклопропанамин (0,046 г, 0,650 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в дихлорметане (10,00 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 минут. Органические вещества собирали и промывали водой и соевым раствором, после чего пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали досуха с получением *трет*-бутил-3-[[циклопропил(метил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилата, который применяли на следующей стадии в виде неочищенного вещества.

трет-Бутил-3-[[циклопропил(метил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат (156 мг, 0,650 ммоль, 1,00 экв.) и 4 М хлористый водород в диоксане (0,81 мл, 3,25 ммоль, 5,00 экв.) перемешивали в метиловом спирте (5,00 мл) при комнатной температуре в течение 6 часов, после чего концентрировали досуха с получением дигидрохлорида *N*-(азетидин-3-илметил)-*N*-метилциклопропанамина, который применяли на следующей стадии в виде неочищенного вещества.

2-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамида (100 мг, 0,327 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (426 мг, 1,31 ммоль, 4,00 экв.) и дигидрохлорид *N*-(азетидин-3-илметил)-*N*-метилциклопропанамина (70 мг, 0,327 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (5,00 мл) и перемешивали при 110 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением 2-[3-[[циклопропил(метил)амино]метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиримидин-5-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 410 (M+H)⁺, время удерживания 1,74 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,18 (s, 1H), 9,04 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,86 (s, 2H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,28 (dd, J=1,6, 12,8 Гц, 1H), 4,22 (dd, J=8,9, 8,9 Гц, 2H), 3,76 (dd, J=5,5, 9,6 Гц, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,77 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 0,48 - 0,43 (m, 2H), 0,32 - 0,27 (m, 2H).

Пример 336 и пример 337: (*S*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид и (*R*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)-2-оксопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5

К раствору *трет*-бутил-*N*-циклопропил-*N*-[(2-оксопирролидин-3-ил)метил]карбамата (промежуточное соединение 2, 202 мг, 0,794 ммоль) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (243 мг, 0,794 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли карбонат цезия (388 мг, 1,19 ммоль) и дегазировали смесь в атмосфере азота путем барботирования в течение 20 минут. Добавляли ксантафос (46 мг, 0,0794 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (18 мг, 0,0199 ммоль) и нагревали смесь до 100 °С в инертной атмосфере в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и собранное твердое вещество промывали с применением ДХМ. Собранную жидкость концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью ахиральной СФХ с получением *трет*-бутилциклопропил((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)карбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 523 (M+H)⁺.

20 *трет*-Бутилциклопропил((1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)карбамат (195 мг, 0,372 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом (5 г, элюирование посредством MeOH/ДХМ 50%, а затем с применением 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH. Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме с получением смеси указанных в

25

заголовке соединений. Образец дополнительно очищали с помощью ахиральной СФХ. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной СФХ, после чего получали:

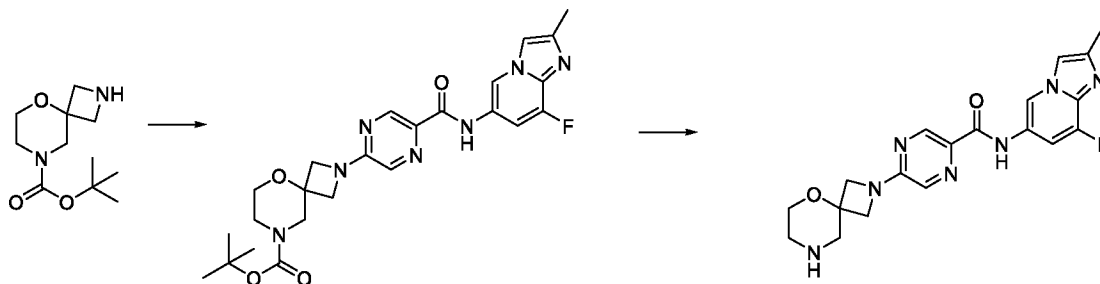
Пример 338, энантиомер 1

5 5-(3-((циклопропиламино)метил)-2-окспирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-
а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 424 (M+H)⁺, время удерживания
3,73 мин (аналитический метод BicarbBEHC18); время удерживания 5,59 мин (SFC1, LUX
CELLULOSE-3 + 0,5% DEAIISO 25% IPA SOL6); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,92 (s,
1H), 9,74 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,89
10 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,90 (dd, J=7,1, 10,9 Гц, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 5H), 2,23 - 2,21 (m,
1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 2H), 0,39 – 0,29 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО)
δ -131,83 (dd, J= 3,5, 12,3 Гц, 1F).

Пример 339, энантиомер 2

15 5-(3-((циклопропиламино)метил)-2-окспирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-
а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 424 (M+H)⁺, время удерживания
3,73 мин (аналитический метод BicarbBEHC18); время удерживания 6,95 мин (SFC1, LUX
CELLULOSE-3 + 0,5% DEAIISO 25% IPA SOL6); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,92 (s,
1H), 9,74 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 – 7,96 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,89
20 (m, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,90 (dd, J=7,1, 10,9 Гц, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 5H), 2,23 - 2,21 (m,
1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 0,50 - 0,44 (m, 2H), 0,39 – 0,29 (m, 2H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО)
δ -131,83 (dd, J= 3,5, 12,3 Гц, 1F).

Пример 340: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(5-окса-2,8-
25 диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиазин-2-карбоксамид

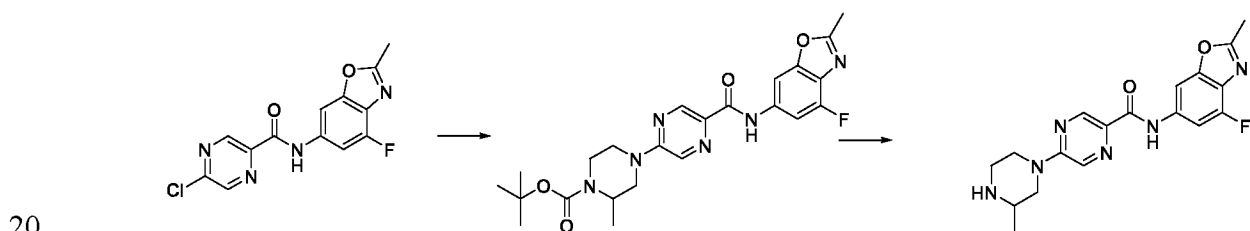


Карбонат цезия (426 мг, 1,31 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-
а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (100 мг, 0,327 ммоль) и *трет*-бутил-5-окса-2,8-
30 диазаспиро[3,5]нонан-8-карбоксилат (75 мг, 0,327 ммоль) объединяли в *N,N*-
диметилформамиде (3 мл) и перемешивали в герметичной реакционной пробирке при 100
°C в течение 3 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и фильтровали.

ДМФА удаляли в вакууме и очищали остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением требуемого продукта.

трет-Бутил-2-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-карбоксилат (195 мг, 0,392 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток очищали путем пропускания через колонку для SCX (2 г, элюирование посредством MeOH и 10% 7N NH₃ в MeOH/MeOH). Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме. Остаток высушивали путем вымораживания из смеси 1:1 CH₃CN/H₂O с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-MS (ES+) 398 (M+H)⁺, время удерживания 1,82 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (s, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,78 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,97 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7,61 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 4,16 (d, J=10,1 Гц, 2H), 4,06 (d, J=9,9 Гц, 2H), 3,66 (dd, J=4,5, 4,5 Гц, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,75 (dd, J=4,5, 4,5 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -132,14 (dd, J= 3,2, 13,3 Гц, 1F).

Пример 341: *N*-(4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-5-(3-метилпиперазин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид

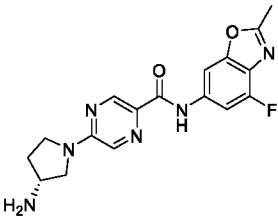


5-Хлор-*N*-(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,489 ммоль) и Вос-2-метилпиперазин (98 мг, 0,489 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и добавляли триэтиламин (0,20 мл, 1,47 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100 °С в течение ночи. Реакцию охлаждали до комнатной температуры с получением твердой суспензии. Твердый осадок собирали путем фильтрации и промывали с помощью EtOAc с получением требуемого продукта.

трет-Бутил-4-[5-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,213 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (для получения соли ТФУ в виде свободного основания) при комнатной температуре в течение ночи. Твердый

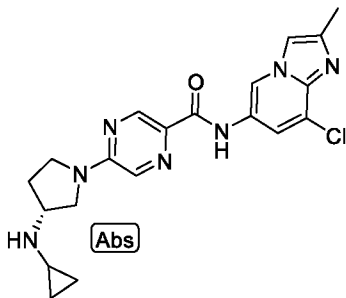
MP-карбонат удаляли путем фильтрации и удаляли ДХМ в вакууме с получением остатка. Остаток высушивали путем вымораживания из смеси 1:1 CH₃CN/H₂O с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-MS (ES⁺) 371,2 (M+H)⁺, время удерживания 2,69 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,62 (s, 1H), 8,80 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,36 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=1,7, 12,6 Гц, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 2H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,84 - 2,62 (m, 6H), 1,11 (d, J=6,3 Гц, 3H), 1,08 - 1,02 (m 1H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -126,12 (s, 1F).

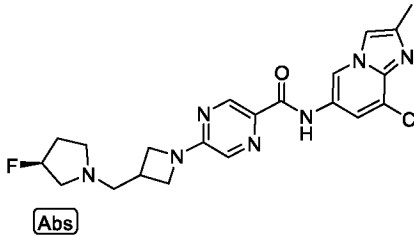
Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры:

	Структура	Амин	Аналитические данные
Пример 342		<i>трет</i> -бутил-(R)-пирролидин-3-илкарбамат	ЖХ-MS (ES ⁺) 357 (M+H) ⁺ , время удерживания 3,14 мин (аналитический метод BicarbBEHC18); ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,61 (s, 1H), 8,81 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,24 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (dd, J=1,8, 12,6 Гц, 1H), 3,87 - 3,60 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,42 - 2,25 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 1H), 1,85 (brs, 1H); ¹⁹ F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -126,13 (d, J= 13,0 Гц, 1F).

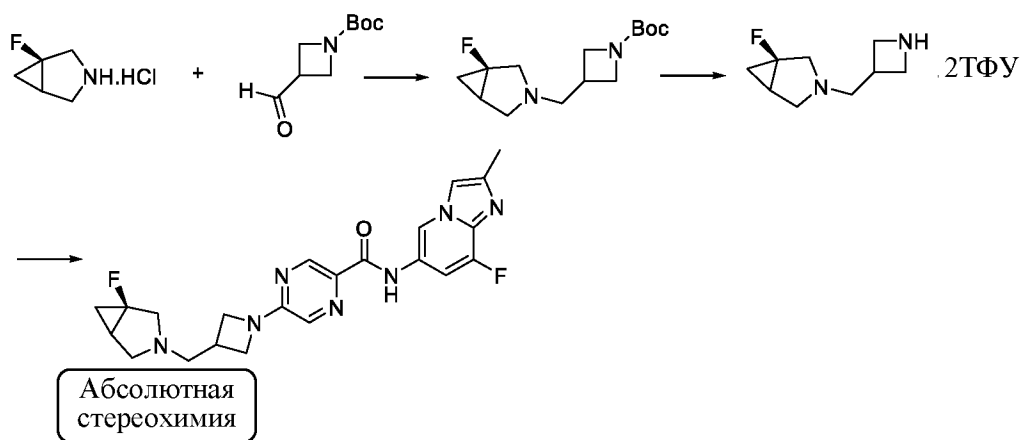
10

Следующие примеры получали с применением аналогичной процедуры, используя указанный хлорпиразин и соответствующий аминовый партнер:

	Структура	Промежуточное соединение пиразина	Аналитические данные
Пример 343		5-хлор-N-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид	ЖХ-MS (ES ⁺) 412 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,18 (s, 1H), 9,04 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,50 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,73 (d, J=1,3

			Гц, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,59 (d, J=1,8 Гц, 1H), 3,49 - 3,39 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,92 - 1,88 (m, 2H), 1,72 - 1,71 (m, 1H), 0,18 (d, J=6,5 Гц, 2H), 0,04 -0,03 (m, 2H).
Пример 344	 Abs	5-хлор-N-(8-хлор-2-метилимидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида	ЖХ-MS (ES ⁺) 444 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,93 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,48 (s, 1H), 9,31 (d, J=1,8 Гц, 1H), 8,76 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 - 7,92 (m, 2H), 7,87 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,26 (d, J=58,1 Гц, 1H), 4,34 (dd, J=8,2, 8,2 Гц, 2H), 3,93 - 3,93 (m, 2H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 4H), 2,39 - 2,36 (m, 4H), 2,25 - 2,13 (m, 1H), 1,99 - 1,86 (m, 1H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ - 73,35 (с, 1F).

Пример 345: N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(3-((1*R*)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамида



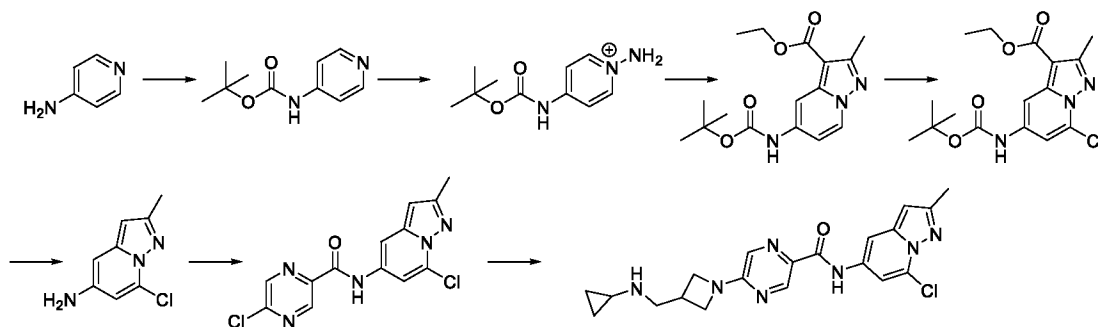
Триацетоксиборгидрид натрия (336 мг, 1,58 ммоль) и гидрохлорид (1*R*)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексана (90%, 110 мг, 0,720 ммоль) объединяли в ДХМ (10 мл) и

перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и энергично перемешивали в течение 10 минут, затем реакционную смесь дополнительно подщелачивали водным раствором 10 мол. % NaOH. Продукт экстрагировали с помощью ДХМ и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта.

Неочищенный продукт разбавляли ДХМ (10 мл) и трифторуксусной кислотой (1,0 мл, 13,1 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь пропускали через картридж SCX при элюировании смесью ДХМ:MeOH 1:1 и NH₃ (7 М) в MeOH. Конечную фракцию концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES⁺) 171,2 (M+H)⁺, время удерживания 0,38 мин.

rac-(1*R*)-3-(Азетидин-3-илметил)-1-фтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан (89 мг, 0,523 ммоль), триэтиламин (0,51 мл, 3,66 ммоль) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пирозин-2-карбоксамид (160 мг, 0,523 ммоль) объединяли в MeCN (6 мл) и перемешивали при 65 °С в течение 3 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенную реакционную смесь подвергали ахиральной очистке и получали требуемый продукт. ЖХ-MS (ES⁺) 440,2 (M+H)⁺, время удерживания 4,16 мин (аналитический метод BicarbVENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,71 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=2,1, 12,9 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=8,5, 8,5 Гц, 2H), 3,87 - 3,80 (m, 2H), 3,29 (dd, J=2,4, 7,8 Гц, 1H), 2,98 - 2,90 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 4H), 2,59 (dd, J=3,6, 8,8 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,87 - 1,78 (m, 1H), 1,28 - 1,18 (m, 1H), 1,03 (q, J=5,6 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -132,2 (dd, J=16,5, 3 Гц, 1 F), -200,6-200,8 (m, 1 F).

Пример 346: *N*-(7-хлор-2-метилпирозоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)-5-(3-((циклопропиламино)метил)азетидин-1-ил)пирозин-2-карбоксамид



4-Аминопиридин (3 г, 31,9 ммоль) растворяли в EtOAc и добавляли ди-*трет*-бутилкарбонат (7,3 мл, 31,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (×3) и фильтровали объединенные органические фазы через гидрофобную фритту. Растворитель концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ/МС (ES+) 195,3 (M+H)⁺, время удерживания 1,06 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,44 (dd, J=1,5, 4,8 Гц, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 1,53 (s, 9H).

4-(Вос-амино)пиридин (7,22 г, 37,1 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (50,00 мл) и добавляли *O*-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (8,14 г, 40,9 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и применяли полученную смесь непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС (ES+) 210 (M+H)⁺, время удерживания 1,05 мин (широкий сигнал).

К *трет*-бутил-*N*-(1-аминопиридин-1-ий-4-ил)карбамат-2,4-динитрофеноляту (14 г, 35,6 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) добавляли при комнатной температуре этил-2-бутиноат (2,0 мл, 17,2 ммоль) и карбонат калия (7,38 г, 53,4 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали осадок с помощью EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением остатка. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования с помощью EtOAc/циклогексана 0-100% с получением требуемого продукта. ЖХ-МС (ES+) 319 (M+H)⁺, время удерживания 1,66 мин.

Этил-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (537 мг, 1,68 ммоль) перемешивали в сухом ТГФ (10 мл) при -80 °С. К указанной смеси по каплям добавляли раствор *n*-бутиллития (1,4 мл, 3,53 ммоль, 2,5 М) и перемешивали реакцию при -80 °С в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (1,3 г, 6,73 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) при -80 °С. Реакцию перемешивали в течение 5 минут, после чего удаляли ледяную баню. Реакцию перемешивали в течение еще 20 минут. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. ЖХ-МС (ES+) 353 (M+H)⁺, время удерживания 1,75 мин.

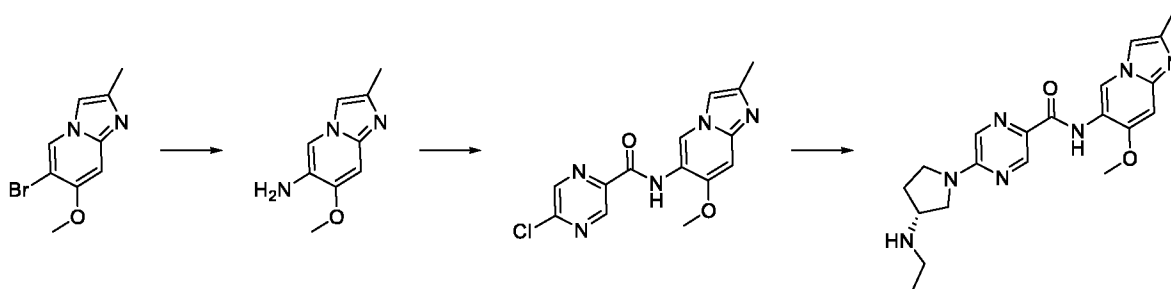
Этил-5-(*трет*-бутоксикарбониламино)-7-хлор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (420 мг, 1,19 ммоль) и бромистый водород (48%, 1,8 мл, 15,9 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и загружали остаток в 5 г картридж SCX (предварительно кондиционированный с помощью MeOH). Остаток элюировали посредством MeOH, затем

с применением NH_3 (7 М) в MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES+) 181 (M+H)⁺, время удерживания 1,14 мин.

7-Хлор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-амин (150 мг, 0,826 ммоль), 5-хлор-2-пиразинкарбоновую кислоту (131 мг, 0,826 ммоль), гексафторфосфат хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния (348 мг, 1,24 ммоль) и 1-метилимидазол (0,20 мл, 2,48 ммоль) в MeCN (8 мл) перемешивали в атмосфере азота в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли ДХМ и промывали водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной хроматографии путем элюирования циклогексаном и EtOAc (градиент от 0 до 35%). Объединяли соответствующие фракции и концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES+) 322 (M+H)⁺, время удерживания 1,52 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,52 (s, 1H), 9,28 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,60 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,07 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,13 (d, J=2,0 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Триэтиламин (0,035 мл, 0,251 ммоль), 5-хлор-*N*-(7-хлор-2-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (27 мг, 0,0838 ммоль) и *N*-(азетидин-3-илметил)циклопропанамин (11 мг, 0,0838 ммоль) объединяли в MeCN (6 мл) и перемешивали при 40 °С в течение 1 часа. Реакцию останавливали и концентрировали смесь в вакууме. Полученное неочищенное вещество направляли на ахиральную СФХ для очистки. ЖХ-MS (ES+) 412 (M+H)⁺, время удерживания 2,86 мин (аналитический метод AcHSSC18. ЯМР: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,55 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,27 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J=2,1 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,22 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 2,89 - 2,84 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,22 - 0,18 (m, 2H).

Пример 347: (*R*)-5-(3-(этиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(7-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



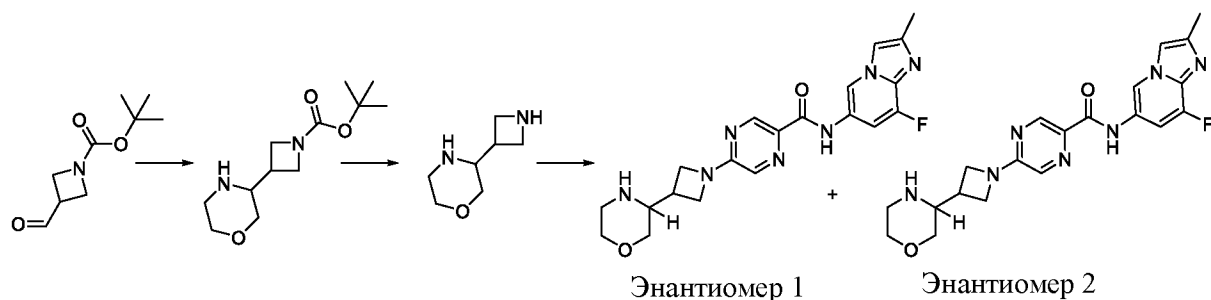
В реакционную колбу добавляли упоминаемый ранее 6-бром-7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин (1000 мг, 4,15 ммоль), йодид меди(I) (158 мг, 0,830 ммоль), карбонат калия (860 мг, 6,22 ммоль), *L*-пролин (191 мг, 1,66 ммоль), раствор гидроксида аммония, ~12% (12%, 2,1 мл, 6,22 ммоль) и диметилсульфоксид (10,00 мл), герметично закрывали и нагревали при 90 °С в течение 16 часов. Добавляли дополнительное количество раствора гидроксида аммония, ~12% (12%, 2,1 мл, 6,22 ммоль) и нагревали реакционную смесь при 90 °С в течение еще 6 часов. Реакционную смесь загружали в 70 г картридж SCX, промывали посредством MeOH, а затем с применением 3,5 N NH₃ в MeOH. Анализ методом ЖХ-МС показал присутствие как целевого вещества (ТМ), так и исходного вещества (SM) в MeOH фазе, и отсутствие продукта или SM в 7N NH₃ в MeOH фазе. MeOH фазу концентрировали при пониженном давлении. К смеси SM и ТМ в ДМСО добавляли йодид меди(I) (158 мг, 0,830 ммоль), карбонат калия (860 мг, 6,22 ммоль), *L*-пролин (191 мг, 1,66 ммоль) и раствор гидроксида аммония, ~12% (12%, 2,1 мл, 6,22 ммоль) и нагревали соответствующую смесь до 90°С в течение 96 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли ДХМ и отфильтровывали неорганические вещества на фильтровальной бумаге. Затем подкисляли фильтрат до pH 4-5 с помощью водного раствора HCl (1 M) и загружали полученную смесь в 20 г картридж SCX, предварительно кондиционированный с помощью ДХМ/MeOH=1:1, промывали смесью ДХМ/MeOH=1:1 с получением фракции, которая согласно ЖХ-МС не содержала никакого целевого вещества. Затем картридж SCX промывали смесью [ДХМ/MeOH=1:1] : NH₃ в MeOH (7N) = 1:1 и упаривали фракции в вакууме с получением неочищенного 7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин, который применяли как таковой на следующей стадии.

К раствору упоминаемого ранее 5-хлорпиразин-2-карбонилхлорида (440 мг, 2,49 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли по каплям раствор 7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (400 мг, 2,26 ммоль) в ДХМ (5 мл) и триэтиламин (0,35 мл, 2,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ в течение 22 часов. Затем смесь разбавляли циклогексаном, в результате чего получали твердый осадок, который отфильтровывали и высушивали с получением 5-хлор-*N*-(7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида, который применяли как таковой на следующей стадии.

(3*R*)-*N*-этилпирролидин-3-амин (29 мг, 0,252 ммоль), триэтиламин (0,11 мл, 0,755 ммоль) и 5-хлор-*N*-(7-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (80 мг, 0,252 ммоль) объединяли в ацетонитриле (2,10 мл) и перемешивали при 55 °С в течение выходных. Смесь разбавляли ДХМ и загружали на силикагель и

очищали посредством хроматографии на силикагеле путем элюирования с помощью EtOAc/EtOH= 3:1 +NH₃ в MeOH (7 N) с градиентом от 0 до 5% с получением конечного вещества, которое объединяли с другой партией и очищали в тех же условиях. В результате еще одного цикла очистки посредством ахиральной СФХ получали указанное в заголовке соединение. ЖХ-MS (ES⁺) 396,357 (M+H)⁺, время удерживания 1,86 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9,76 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,06 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,72 - 3,62 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,05 (t, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 348 и пример 349: (*R*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид и (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



трет-Бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (86 мг, 0,462 ммоль) в чистом виде во флаконе вводили в автоматизированный синтезатор Synple, используя расширенный способ (~11 часов) и картридж с морфолином SnAP (H001), содержащий реагенты на твердой подложке: реагент SnAP M на твердой подложке (0,5 ммоль), 2,6-лутидин на твердой подложке (0,5 ммоль) и трифторметансульфонат меди(II) на твердой подложке (0,5 ммоль). Указанную последовательность повторяли еще раз и объединяли партии с получением *трет*-бутил-3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата после упаривания, который применяли как таковой на следующей стадии.

К раствору *трет*-бутил-3-морфолин-3-илазетидин-1-карбоксилата (104 мг, 0,429 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь упаривали досуха и загружали конечное вещество в картридж SCX (1 г), предварительно кондиционированный с помощью ДХМ/MeOH, промывали смесью ДХМ/MeOH, после чего смывали с помощью MeOH/NH₃. Основную фракцию концентрировали в вакууме с

получением 3-(азетидин-3-ил)морфолина, который применяли как таковой на следующей стадии.

3-(Азетидин-3-ил)морфолин (45 мг, 0,316 ммоль), триэтиламин (0,13 мл, 0,949 ммоль) и 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (90%, 107 мг, 0,316 ммоль) объединяли в ацетонитриле (1,5 мл) и перемешивали при 55 °С в течение 16 часов. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле путем элюирования смесью ЕА/EtOH = 3:1 + NH₃ в MeOH (7 N) при градиенте от 0 до 4% с получением конечного вещества, которое дополнительно очищали посредством хиральной СФХ для разделения энантиомеров, после чего получали:

10

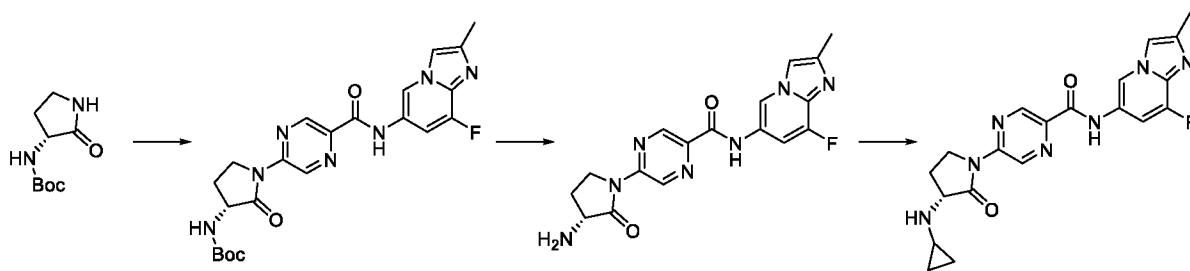
Пример 350, выделяли энантиомер 1 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид, который требовал дополнительной очистки посредством ахиральной СФХ с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ES⁺) 412 (M+H)⁺, время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 3,57 мин (SFC4, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEAISSO 45% EtOH SOL2); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (dd, J=0,9, 3,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 3H), 4,02 (dd, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,02 (dd, J=10,1, 10,1 Гц, 1H), 2,92 - 2,85 (m, 1H), 2,80 - 2,67 (m, 3H), 2,35 (s, 3H). 1H под пиком H₂O, 1 способность к обмену не наблюдается.

20

Пример 351, энантиомер 2 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(3-(морфолин-3-ил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES⁺) 412,2 (M+H)⁺, время удерживания 1,75 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 8,8 мин (SFC1, YMC AMYLOSE-C + 0,1% DEAISSO 45% EtOH SOL2); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,84 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,1 Гц, 1H), 4,17 (dt, J=8,8, 15,6 Гц, 3H), 4,02 (dd, J=5,8, 9,0 Гц, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 2H), 3,04 (dd, J=10,2, 10,2 Гц, 1H), 2,94 - 2,90 (m, 1H), 2,82 - 2,67 (m, 3H), 2,35 (s, 3H). 1H под пиком H₂O, 1 способность к обмену не наблюдается.

30

Пример 352: (*R*)-5-(3-(циклопропиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



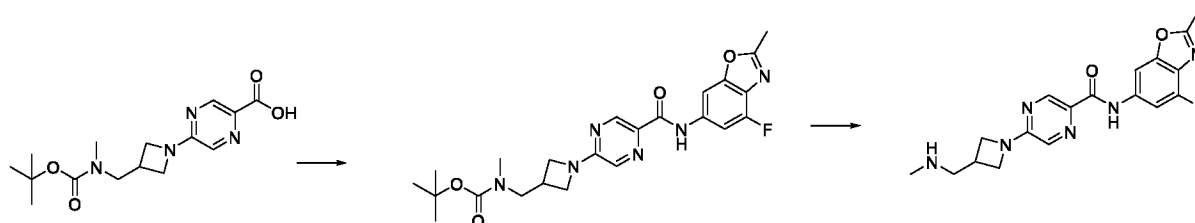
К раствору 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (700 мг, 2,29 ммоль) и *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-2-оксопирролидин-3-ил]карбамата (504 мг, 2,52 ммоль) в 1,4-диоксане (11,5 мл) добавляли карбонат цезия (1120 мг, 3,43 ммоль) и дегазировали смесь в атмосфере N₂ путем барботирования в течение 20 минут. Добавляли ксантфос (132 мг, 0,23 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (52 мг, 0,0572 ммоль) и нагревали смесь до 100 °С в инертной атмосфере в течение 24 часов. Нагревание прекращали и оставляли реакционную смесь охлаждаться до комнатной температуры. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле путем элюирования смесью циклогексан/[EtOAc:EtOH=3:1] от 1:0 до 6:4 с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)карбамата. ЖХ-MS (ES⁺) 470 (M+H)⁺, время удерживания 1,37 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,13 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 1H), 7,40 (d, J=8,8 Гц, 1H), 4,59 - 4,50 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 2,47 - 2,39 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

К раствору *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2-оксо-пирролидин-3-ил]карбамата (150 мг, 0,320 ммоль) в ДХМ (2,13 мл) добавляли 4 М хлористый водород в диоксане (4 М) (0,80 мл, 3,20 ммоль) и оставляли раствор перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь упаривали досуха. Далее конечное вещество переводили в свободное основание путем применения МР-карбонатной смолы (8 экв. 1 г 3 ммоль/г), встряхивая в ДХМ/ИПС в течение 16 часов, затем фильтровали через целит и упаривали фильтрат досуха с получением (*R*)-5-(3-амино-2-оксопирролидин-1-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида, который применяли как таковой на следующей стадии. ЖХ-MS (ES⁺) 370 (M+H)⁺, время удерживания 0,99 мин.

Объединяли 5-[(3*R*)-3-амино-2-оксо-пирролидин-1-ил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (41 мг, 0,111 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,022 мл, 0,111 ммоль) и MeOH (0,73 мл), а затем добавляли уксусную кислоту (0,0059 мл) перед нагреванием реакционной смеси до 55 °С в течение 19 часов. Далее добавляли цианоборгидрид натрия (7,7 мг, 0,122 ммоль) и

перемешивали реакцию при 55 °С в течение еще 4,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, промывали раствором NaHCO₃, высушивали с применением бумаги для фазового сепаратора и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле путем элюирования с градиентом
 5 EA/EtOH = от 1:0 до 92:8 с получением указанного в заголовке соединения, которое затем дополнительно очищали с посредством ахиральной СФХ. (R)-5-(3-(циклопропиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид. ЖХ-MS (ES⁺) 410 (M+H)⁺, время удерживания 3,58 мин (аналитический метод BicarbВЕНС18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,90 (s, 1H), 9,72 (d, J=1,4 Гц, 1H),
 10 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,13 (d, J=1,4 Гц, 1H), 8,33 - 8,19 (m, 1H), 7,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 2H), 2,99 - 2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 0,47 - 0,44 (m, 2H), 0,36 - 0,30 (m, 2H).

Пример 353: N-(4-фтор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-5-(3-((метиламино)метил)азетидин-
 15 1-ил)пиразин-2-карбоксамид

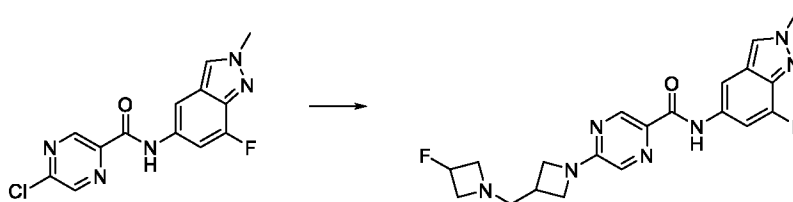


4-Фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-амин (80 мг, 0,481 ммоль), 5-[3-[[*трет*-
 бутоксикарбонил (метил)амино]метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоновую кислоту (155
 мг, 0,481 ммоль) и 1-метилимидазол (0,12 мл, 1,44 ммоль) суспендировали в ацетонитриле
 20 (5 мл). Добавляли гексафторфосфат хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния (149 мг, 0,530 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и промывали собранное твердое вещество с применением CH₃CN и воды. Твердое вещество высушивали в вакуумной печи в течение ночи с получением конечного вещества. Использовали на следующей стадии без
 25 дополнительной очистки.

трет-Бутил-N-[[1-[5-[(4-фтор-2-метил-1,3-бензоксазол-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]азетидин-3-ил]метил]-N-метилкарбамат (100 мг, 0,213 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 13,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка. Остаток растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали МР-карбонатом (для получения соли ТФУ в виде свободного основания) при комнатной температуре в течение ночи. Твердый МР-карбонат удаляли путем

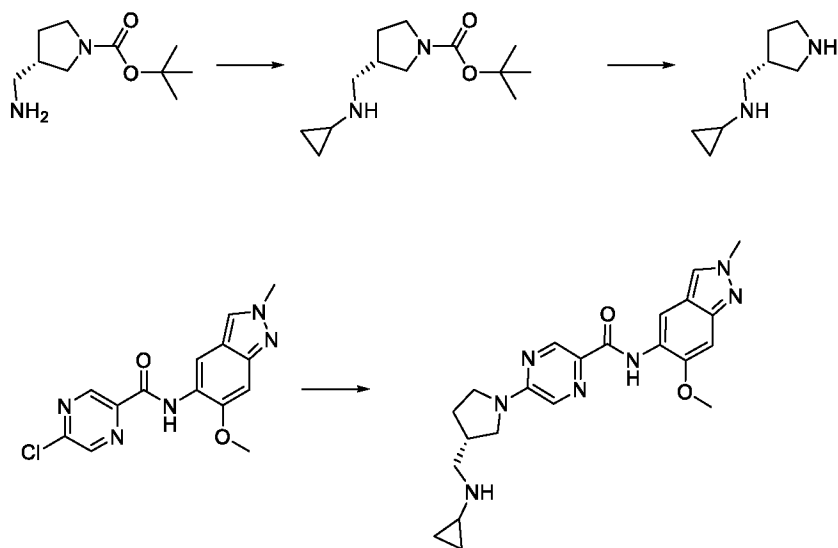
фильтрации и удаляли ДХМ в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью ахиральной СФХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-MS (ES+) 371,1 (M+H)⁺, время удерживания 2,6 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,63 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,23 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 4,28 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 3,93 (dd, J=5,4, 9,2 Гц, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 1H), 2,82 (d, J=7,1 Гц, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,37 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -126,13 (d, J=13,4 Гц, 1F).

Пример 354: *N*-(7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-(3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)азетидин-1-ил)пиразин-2-карбоксамид



Карбонат цезия (426 мг, 1,31 ммоль), 5-хлор-*N*-(7-фтор-2-метил-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид (100 мг, 0,327 ммоль) и гидрохлорид 1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-азетидина (59 мг, 0,327 ммоль) объединяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и перемешивали при 100 °С в течение 17 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали реакционную смесь. Фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *указанного в заголовке соединения*. ЖХ-MS (ES+) 414 (M+H)⁺, время удерживания 2,27 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,27 (1H, s), 8,72 (1H, d, J=1,4 Гц), 8,43 (1H, d, J=2,9 Гц), 8,16 (1H, d, J=1,6 Гц), 7,86 (1H, d, J=1,4 Гц), 7,57 (1H, dd, J=1,6, 13,6 Гц), 5,26 – 5,07 (m, 1H), 4,23 (2H, dd, J=8,3, 8,3 Гц), 4,18 (3H, s), 3,84 (2H, dd, J=5,1, 9,0 Гц), 3,64 - 3,55 (2H, m), 3,22 - 3,09 (2H, m), 2,86 - 2,73 (m, 3H); ¹⁹F ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ -128,42 (dd, J = 3,2, 13,7 Гц, 1F), -177,5 - -177,8 (m, 1F).

Пример 355: (*S*)-5-(3-((циклопропиламино)метил)пирролидин-1-ил)-*N*-(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамид



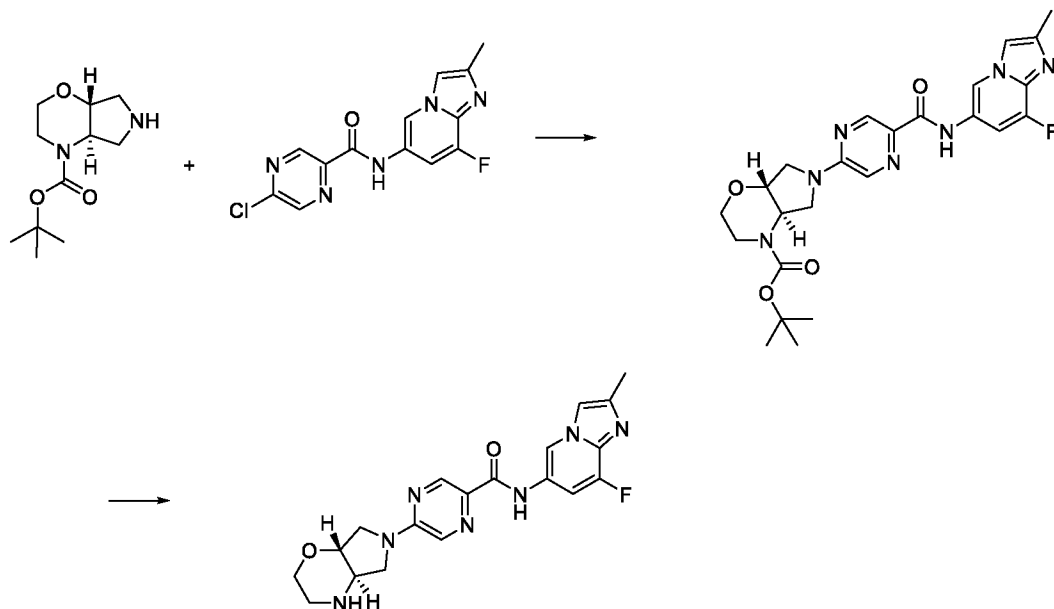
К суспензии (*S*)-3-(аминометил)-1-вос-пирролидина (500 мг, 2,5 ммоль), (1-этоксциклопропокси)триметилсилана (0,5 мл, 2,5 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (173 мг, 2,8 ммоль), после чего добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и затем нагревали реакционную смесь при 55 °С в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ и промывали 10% водным раствором гидроксида натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

К раствору *трет*-бутил-(3*S*)-3-[(циклопропиламино)метил]пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,8 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 4М хлористый водород в 1,4-диоксане (2,3 мл, 9,4 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем добавляли 2 М водный раствор гидроксида натрия и экстрагировали продукт в ДХМ. Органическую фазу высушивали над гидрофобной фриттой и концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-[[3*R*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамина, который применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

5-Хлор-*N*-(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)пиазин-2-карбоксамид (200 мг, 0,63 ммоль), *N*-[[3*R*]-пирролидин-3-ил]метил]циклопропанамин (134 мг, 0,63 ммоль) и карбонат цезия (615 мг, 1,89 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,03 (1H, s), 8,74 - 8,73 (1H, m), 8,67 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,03 - 8,01 (1H, m), 7,09 (1H, s), 4,08 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,74 - 3,61 (2H, m), 3,54 - 3,46 (1H, m), 3,27 - 3,22 (2H, m), 2,71 - 2,59 (2H, m), 2,12 - 2,05 (2H, m), 1,76 - 1,71 (1H, m), 0,39 - 0,35 (2H, m), 0,26

- 0,18 (2H, m); ЖХ-МС (ES⁺) 422 (M+H)⁺, время удерживания 2,64 мин (аналитический метод AcHSSC18)

Пример 356: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-((4*aR*,7*aR*)-гексагидропирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-6(2*H*)-ил)пиразин-2-карбоксамид

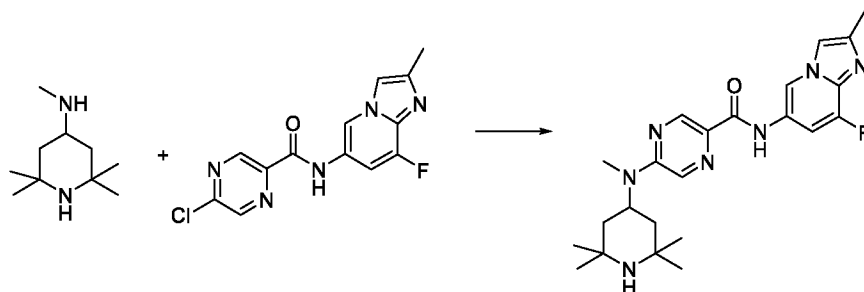


трет-Бутил-(4*aR*,7*aR*)-3,4*a*,5,6,7,7*a*-гексагидро-2 *H*-пирроло[3,4-*b*][1,4] оксазин-4-карбоксилат (75 мг, 0,33 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (100 мг, 0,33 ммоль) и карбонат цезия (213 мг, 0,65 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. В результате получали *трет*-бутил-(4*aR*,7*aR*)-6-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2,3,4*a*,5,7,7*a*-гексагидропирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилат. ЖХ-МС (ES⁺) 498.

К раствору *трет*-бутил-(4*aR*,7*aR*)-6-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2,3,4*a*,5,7,7*a*-гексагидропирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (15 мг, 0,03 ммоль) в метиловом спирте (0,25 мл) добавляли 4М хлористый водород в 1,4-диоксане (0,075 мл, 0,30 ммоль) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь загружали в картридж SCX, промывали метанолом и элюировали продукт посредством 3,5 N NH₃ в метаноле. Элюент концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали. В результате получали указанное в заголовке соединение. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,48 (1H, s), 9,23 (1H, d, J=1,5 Гц), 8,80 - 8,79 (1H, m), 8,04 (1H, d, J=1,0 Гц), 7,93 (1H, d, J=2,5 Гц), 7,61 (1H, dd, J=1,5, 13,1 Гц), 4,01 - 3,90 (3H, m), 3,69 - 3,58 (3H, m), 3,20 (1H, s), 2,91 - 2,86 (4H, m), 2,39

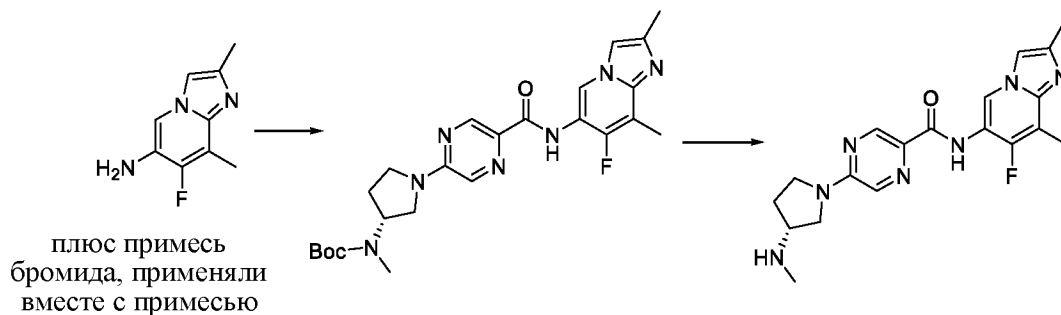
(3H, s); ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,1 - -132,2 (m, 1F); ЖХ-МС (ES+) 398 (M+H)⁺, время удерживания 1,64 мин (аналитический метод AcHSSC18)

Пример 357 *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид



К раствору 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (75 мг, 0,245 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли *N*,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (63 мг, 0,368 ммоль). Добавляли триэтиламин (0,037 мл, 0,368 ммоль) и нагревали реакционную смесь в микроволновой печи при 145 °С в течение 45 минут. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(метил(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)амино)пиазин-2-карбоксамид. ЖХ-МС (ES+) 440 (M+H)⁺, время удерживания 2,11 мин (аналитический метод AcHSSC18); ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 9,22 (d, J =1,5 Гц, 1H), 8,77 (d, J =1,1 Гц, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (d, J =1,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J =2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J =1,6, 13,1 Гц, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,62 - 1,55 (m, 4H), 1,32 (s, 6H), 1,19 (s, 6H).

Пример 358: *N*-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-[(3*R*)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиазин-2-карбоксамид

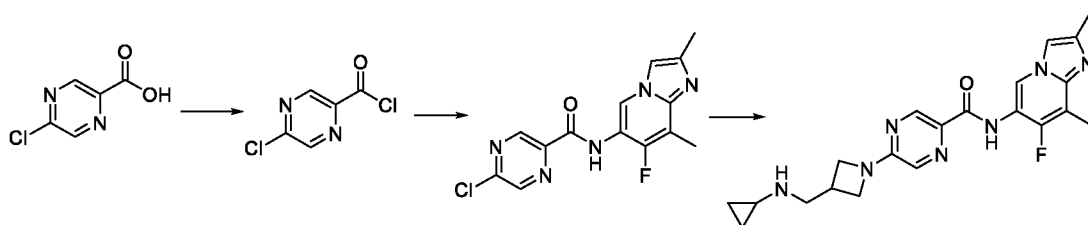


Гидрохлорид 7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (~40 мг, 0,183 ммоль, 1,00 экв.) (использовали 170 мг неочищенного вещества), [5-[(3*R*)-3-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]пирролидин-1-ил]пиазин-2-карбонил]оксилитий (65 мг, 0,198 ммоль), НВТУ (75 мг, 0,198 ммоль), *N,N*-диметилформамид (3 мл) и триэтиламин

(1,1 мл, 7,74 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамата. ЖХ-МС (ES⁺) 484 (M+H)⁺.

трет-Бутил-*N*-[(3*R*)-1-[5-[(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]пирролидин-3-ил]-*N*-метилкарбамат (5,7 мг, 0,0119 ммоль), MeOH (1 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-[(3*R*)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 384,2 (M+H)⁺, время удерживания 3,09 мин (аналитический метод BicarbBENCH18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,79 (s, 1H), 8,98 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,04 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,72 (s, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 1H), 2,40 (d, J=1,9 Гц, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,12 - 2,08 (m, 1H), 1,92 - 1,92 (m, 2H).

Пример 359: 5-[3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-ил]-*N*-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида



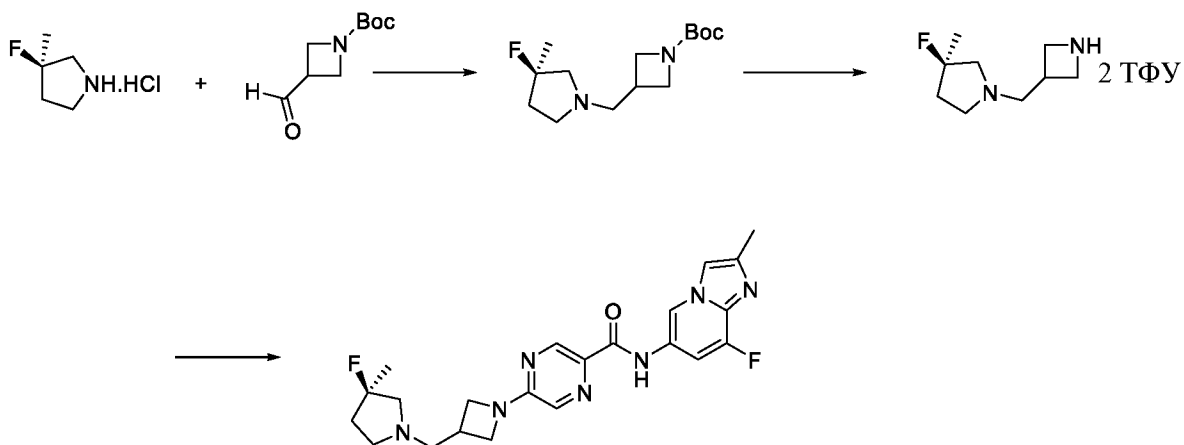
5-Хлор-2-пиазинкарбоновую кислоту (87 мг, 0,550 ммоль), ДХМ (5 мл) и оксалилхлорид (0,096 мл, 1,10 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. К реакции добавляли ДМФА (1 капля) в качестве катализатора. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем концентрировали в вакууме с получением конечного вещества, которое применяли в неочищенном виде на следующей стадии.

Раствор 5-хлорпиазин-2-карбонилхлорида (97 мг, 0,550 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли к смеси триэтиламина (1 мл, 7,17 ммоль) и гидрохлорида 7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин / 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридина (неразделимая смесь, полученная в предыдущей реакции) (406 мг, по оценкам содержала ~100 мг гидрохлорида 7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Анализ

методом ЖХ-МС показал, что присутствовали как 5-хлор-N-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид, так и 6-бром-7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин (примесь из исходного вещества). Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением конечного вещества, которое применяли в
5 неочищенном виде на следующей стадии.

Объединяли 5-хлор-N-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), N-(азетидин-3-илметил)циклопропанамин 2,2,2-трифторуксусную кислоту (195 мг, 0,550 ммоль), ацетонитрил (20 мл) и триэтиламин (1 мл, 7,17 ммоль) и нагревали реакцию смесь до
10 80 °С в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с применением препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой посредством ахиральной СФХ с получением 5-[3-[(циклопропиламино)метил]азетидин-1-ил]-N-(7-фтор-2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-MS (ES+) 410 (M+H)+, время удерживания 1,9 мин
15 (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1H), 8,93 (d, J=7,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,88 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,21 (dd, J=8,3, 8,3 Гц, 2H), 3,85 (dd, J=4,8, 9,2 Гц, 2H), 2,92 - 2,82 (m, 3H), 2,38 (d, J=1,9 Гц, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,08 - 2,05 (m, 1H), 0,39 - 0,34 (m, 2H), 0,22 - 0,18 (m, 2H).

20 **Пример 360:** N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-[3-[[3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамид



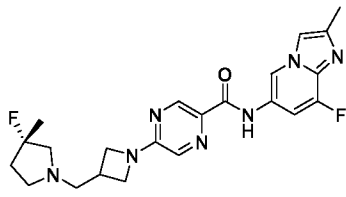
Гидрохлорид (3R)-3-фтор-3-метилпирролидина (100 мг, 0,716 ммоль), трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилат (120 мг, 0,650 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (303 мг, 1,43 ммоль) и ДХМ (10 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и интенсивно перемешивали в течение 10 минут.
25

Реакционную смесь дополнительно подщелачивали с помощью ~10% NaOH, экстрагировали посредством ДХМ, высушивали (MgSO₄) и концентрировали органическую фазу в вакууме с получением *трет*-бутил-3-[[*(3R)*-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-3-[[*(3R)*-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-карбоксилат (188 мг) (неочищенный, полученный на предыдущей стадии), ДХМ (2 мл) и ТФУ (2 мл) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением *(3R)*-1-(азетидин-3-илметил)-3-фтор-3-метилпирролидина·2ТФУ, который применяли непосредственно на следующей стадии.

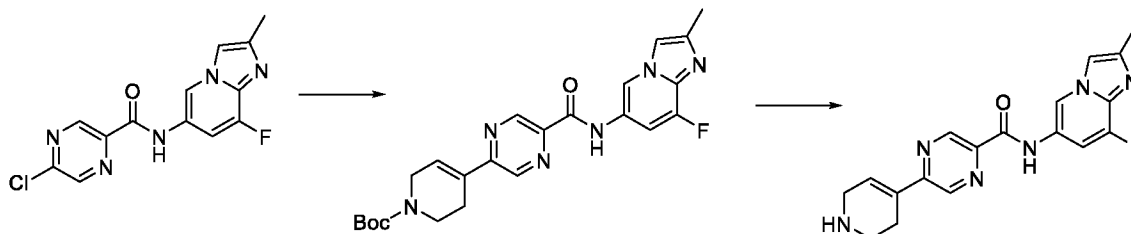
(3R)-1-(Азетидин-3-илметил)-3-фтор-3-метилпирролидин·2ТФУ (260 мг, 0,650 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (152 мг, 0,496 ммоль), карбонат цезия (741 мг, 2,28 ммоль) и *N,N*-диметилформаимид (4 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали соли цезия. Полученное вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-[3-[[*(3R)*-3-фтор-3-метилпирролидин-1-ил]метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксаида. ЖХ-MS (ES⁺) 442 (M+H)⁺, время удерживания 1,85 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd, J=5,6, 9,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 5H), 2,52 (t, J=1,8 Гц, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 1,82 (m, 3H), 1,45 (d, J=21,3 Гц, 3H).

Противоположный энантиомер синтезировали с применением тех же химических веществ.

Пример	Структура	Аналитические данные
Пример 361		ЖХ-MS (ES ⁺) 442 (M+H) ⁺ , время удерживания 1,86 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,45 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,56 (dd, J=1,5, 13,1 Гц, 1H), 4,28 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 3,87 (dd,

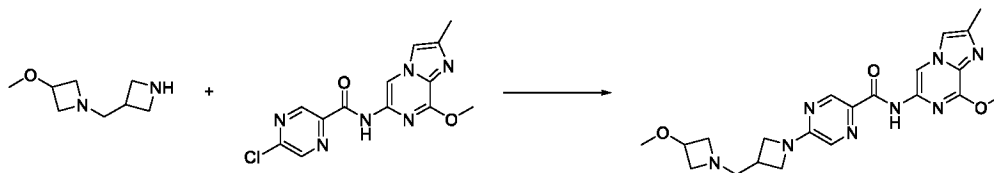
		J=5,6, 9,0 Гц, 2H), 2,98 - 2,72 (m, 5H), 2,52 (t, J=1,8 Гц, 1H), 2,57 - 2,46 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,10 - 1,82 (m, 3H), 1,45 (d, J=21,3 Гц, 3H).

Пример 362: *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиазин-2-карбоксамид



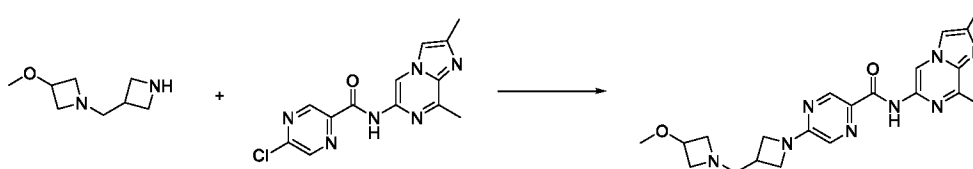
- 5 5-Хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид (106 мг, 0,347 ммоль), пинаколовый эфир *N*-Бос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты (107 мг, 0,347 ммоль), карбонат натрия (81 мг, 0,763 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (24 мг, 0,0347 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (1 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение ночи.
- 10 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и отфильтровывали натриевые соли через целитовую прокладку при промывании с применением EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением *трет*-бутил-4-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилата. ЖХ-МС (ES+) 453 (M+H)+.
- 15 *трет*-Бутил-4-[5-[(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)карбамоил]пиазин-2-ил]-3,6-дигидро-2H-пиридин-1-карбоксилат (73 мг, 0,161 ммоль), ДХМ (2 мл) и трифторуксусную кислоту (2 мл, 26,1 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с последующей очисткой с
- 20 помощью СФХ с получением *N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-5-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 353 (M+H)+, время удерживания 1,72 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,92 (s, 1H), 9,23 (dd, J=1,5, 8,2 Гц, 2H), 8,96 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,52 - 3,50 (m, 2H), 2,96 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 2H), 2,36 (s,
- 25 3H). Один CH₂, заслоненный пиком ДМСО или воды.

Пример 363: 5-[3-[(3-метоксизетидин-1-ил)метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)пиазин-2-карбоксамид



Суспензию 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (40 мг, 0,126 ммоль), 1-(азетидин-3-илметил)-3-метокси-азетидина (25 мг, 0,163 ммоль) и карбоната цезия (164 мг, 0,502 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,50 мл) нагревали при 100°C в течение 24 часов. Фильтровали реакцию смесь и очищали неочищенное вещество с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19 × 150 мм, 10 мкм 40-100% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-[3-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]азетидин-1-ил]-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-MS (ES⁺) 439 [M+H]⁺, время удерживания 3,34 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,51 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 4,22 (dd, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 3,84 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 3,52 (dt, J=1,9, 6,1 Гц, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,69 (d, J=7,5 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

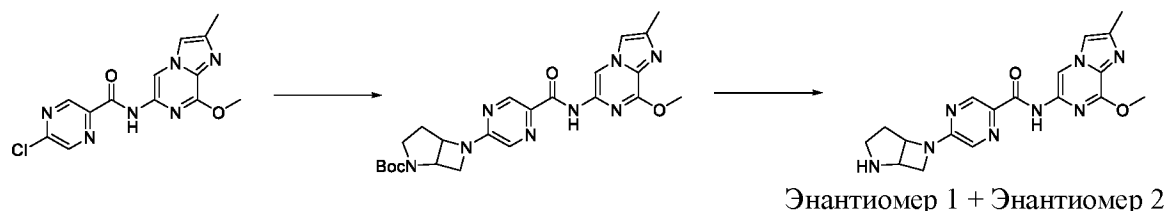
Пример 364: *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-5-[3-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамида



Суспензию 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (150 мг, 0,496 ммоль), 1-(азетидин-3-илметил)-3-метокси-азетидина (101 мг, 0,644 ммоль) и карбоната цезия (646 мг, 1,98 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) нагревали при 100 °C в течение 24 часов. Фильтровали реакцию смесь и очищали неочищенное вещество с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19 × 150 мм, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура, затем колонка RT Sunfire C18 19 × 150 мм, 10 мкм 5-60% ACN/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением *N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-а]пиразин-6-ил)-5-[3-[(3-метоксиазетидин-1-ил)метил]азетидин-1-ил]пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-MS (ES⁺) 423 [M+H]⁺, время удерживания 3,22 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,66 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,72 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,89 (d, J=1,3 Гц, 1H), 4,23 (dd, J=8,6, 8,6 Гц, 2H), 4,00 - 3,92 (m, 1H),

3,84 (dd, J=5,4, 9,0 Гц, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,87 - 2,82 (m, 2H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,71 - 2,67 (m, 5H), 2,40 (s, 3H).

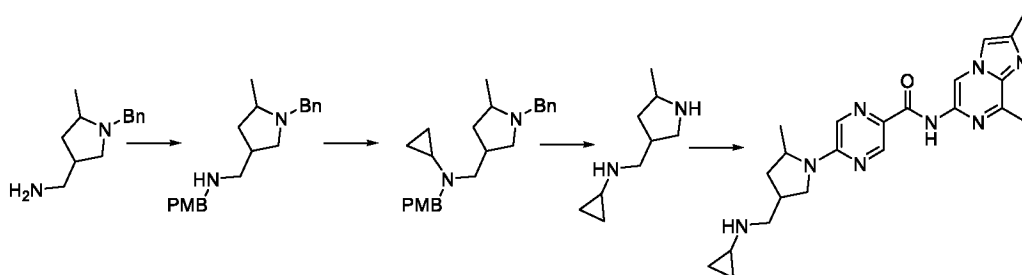
Пример 365: 5-(2,6-диазобицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5-Хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (402 мг, 1,26 ммоль), 2-Вос-2,6-диазобицикло [3.2.0]гептан (250 мг, 1,26 ммоль), карбонат цезия (425 мг, 1,39 ммоль) и ДМФА (5 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали до 100 °С в течение выходных. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и отфильтровывали неорганические вещества. Фильтрат упаривали досуха и очищали с помощью флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил-6-(5-((8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-2,6-диазобицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата. ЖХ-МС (ES+) 481 [M+H]⁺.

Раствор *трет*-бутил-6-[5-[(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)карбамоил]пиразин-2-ил]-2,6-диазобицикло[3.2.0]гептан-2-карбоксилата (380 мг, 0,791 ммоль) в трифторуксусной кислоте (1,2 мл, 15,8 ммоль) и дихлорметан (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество переносили в MeOH и пропускали через картридж SCX-2 (10 г) и элюировали полученное соединение с помощью 2М NH₃ в MeOH. Элюент концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19 × 150 мм, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) с получением 5-(2,6-диазобицикло[3.2.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES+) 381 [M+H]⁺, время удерживания 2,92 мин (аналитический метод BicarbBENC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,49 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,00 (dd, J=5,1, 5,1 Гц, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,70 (d, J=8,4 Гц, 1H), 3,21 (dd, J=7,2, 11,5 Гц, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (dd, J=4,9, 13,2 Гц, 1H), 1,52 - 1,41 (m, 1H).

Пример 366: 5-(4-((Циклопропиламино)метил)-2-метилпирролидин-1-ил)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



(1-Бензил-5-метилпирролидин-3-ил)метанами́н (1,00 г, 4,89 ммоль), *n*-анисальдегид (0,77 мл, 6,36 ммоль) и сульфат магния (1,77 г, 14,7 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (23,88 мл) перемешивали при комнатной температуре и добавляли уксусную кислоту (0,60 мл). Реакцию перемешивали в течение 2,5 часов. Затем порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,35 г, 6,36 ммоль). Реакцию перемешивали в течение еще 48 часов при комнатной температуре. Неорганические вещества отфильтровывали и промывали 2-метилтетрагидрофураном и ДХМ. Фильтрат загружали в картридж SCX и сначала элюировали посредством MeOH, затем промывали с применением NH₃ в MeOH (3,5 М). Аммиачную промывку концентрировали в вакууме с получением конечного вещества. При применении ЖХ-МС наблюдали смесь требуемого *N*-[(1-бензил-5-метилпирролидин-3-ил)метил]-1-(4-метоксифенил)метанамина и нежелательного бис-РМВ-защищенного вещества (РМВ - метоксибензиловый эфир).

К раствору *N*-[(1-бензил-5-метилпирролидин-3-ил)метил]-1-(4-метоксифенил)метанамина (1400 мг, 4,31 ммоль) в метиловом спирте (14 мл) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (1,7 мл, 8,63 ммоль), уксусную кислоту (0,072 мл) и цианоборгидрид натрия (542 мг, 8,63 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение ночи. Затем реакционную смесь распределяли между ДХМ и водным раствором NaHCO₃ и повторно экстрагировали водную фазу с помощью ДХМ (×2). Объединенные органические фазы высушивали, пропуская через фазовый сепаратор, после чего выпаривали досуха с получением неочищенного продукта.

N-[(1-Бензил-5-метилпирролидин-3-ил)метил]-*N*-[(4-метоксифенил)метил]циклопропанами́н (1,04 г, 2,84 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл). Добавляли палладий на углеводе (20%, 600 мг), а затем уксусную кислоту (5 мл). Реакцию перемешивали в атмосфере H₂ (1 атмосфера) в течение 16 часов. Катализатор удаляли посредством фильтрации через целит и дополнительно промывали целит с помощью EtOAc. Неочищенный продукт пропускали через картридж SCX при элюировании с применением MeOH для вымывания уксусной кислоты и NH₃ (7 М) в

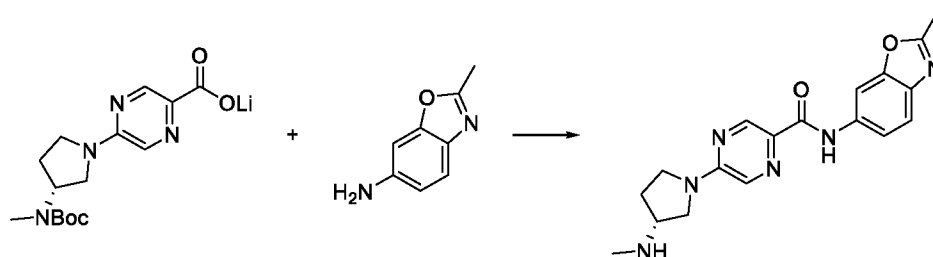
MeOH для извлечения продукта. Растворитель удаляли в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES+) 155 (M+H)⁺, время удерживания 0,33 мин.

5 *N*-[(5-метилпирролидин-3-ил)метил]циклопропанамин (13 мг, 0,0826 ммоль), триэтиламин (0,092 мл, 0,660 ммоль) и 5-хлор-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиразин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (25 мг, 0,0826 ммоль) объединяли в ацетонитриле (2 мл) и перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и направляли на очистку с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. При контроле качества была обнаружена небольшая примесь. Продукт растворяли в ДХМ и пропускали через картридж SCX при элюировании смесью 1:1 MeOH:ДХМ и NH₃ (7 М) в MeOH.

10 Продукт концентрировали в вакууме с получением требуемого продукта. ЖХ-MS (ES+) 421 (M+H)⁺, время удерживания 2,32 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,72 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,79 (d, J=11,5 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 5H), 2,48 - 2,36 (m, 5H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 1H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 0,49 -

15 0,46 (m, 2H), 0,35 (dt, J=2,3, 5,7 Гц, 2H).

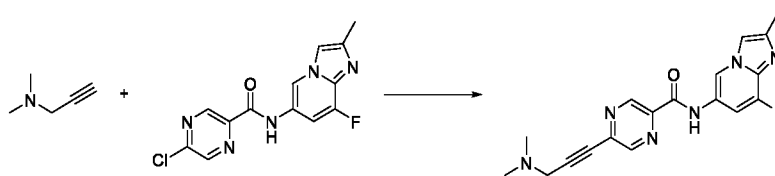
Пример 367: (*R*)-5-(3-(Метиламино)пирролидин-1-ил)-*N*-(2-метилбензо[*d*]оксазол-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



20 Получали с применением **Error! Reference source not found.** с последующим применением **Способ Е** из (*R*)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития (179 мг, 0,55 ммоль) и 2-метилбензо[*d*]оксазол-6-амин (81 мг, 0,55 ммоль). ЖХ-MS (ES+) 353 (M+H)⁺, время удерживания 2,42 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 8,77 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,33 (d, J=1,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,78 (dd, J=1,9, 8,7 Гц, 1H), 7,60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 3,71 - 3,56

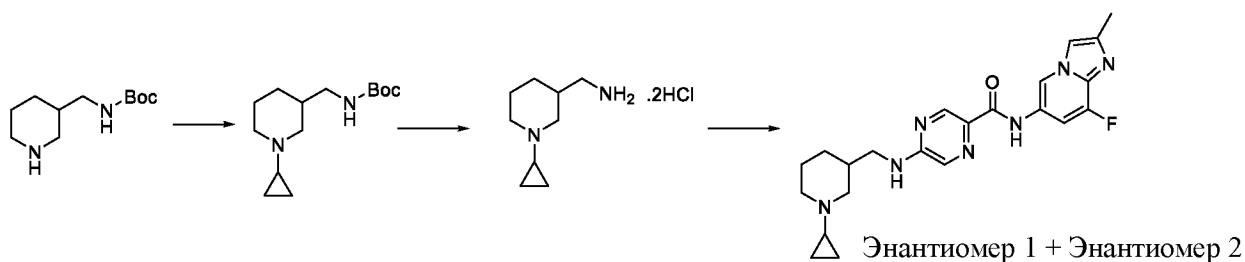
25 (m, 3H), 3,43 - 3,28 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 1,93 - 1,91 (m, 1H).

Пример 368: 5-[3-(Диметиламино)проп-1-инил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



К дегазированному раствору 3-диметиламино-1-пропина (0,11 мл, 0,981 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) последовательно добавляли триэтиламин (0,14 мл, 0,981 ммоль), йодид меди(I) (19 мг, 0,0981 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид (150 мг, 0,491 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (34 мг, 0,0491 ммоль) и перемешивали реакцию в течение 3 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-20% MeOH в ДХМ; колонка 25 г). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении и направляли на обращенно-фазовую ВЭЖХ (колонка X-Bridge Phenyl 19×150 мм, 10 мкм, 20-80% MeOH/H₂O (10 mM NH₄CO₃), 20 мл/мин, комнатная температура) для дальнейшей очистки с получением 5-[3-(диметиламино) проп-1-инил]-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-MS (ES⁺) 353,2 [M+H]⁺, время удерживания 1,69 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,03 (s, 1H), 9,27 (d, J=1,4 Гц, 1H), 9,24 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,90 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,96 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

Пример 369: 5-(((1-Циклопропилпиперидин-3-ил)метил)амино)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



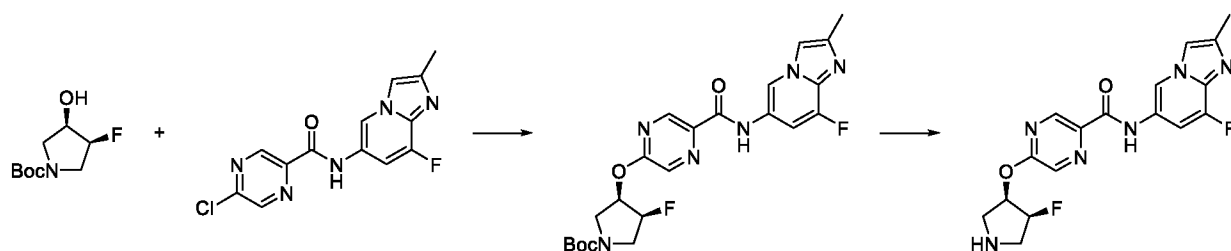
Объединяли 3-(Boc-аминометил)пиперидин (514 мг, 2,40 ммоль, 1,00 экв.), (1-этоксциклопропокси)триметилсилан (0,48 мл, 2,40 ммоль, 1,00 экв.) и метиловый спирт (50,00 мл). Добавляли цианоборогидрид натрия (166 мг, 2,64 ммоль, 1,10 экв.), а затем уксусную кислоту (0,20 мл). Далее реакционную смесь нагревали в системе разложения проб HotBlock до 55 °C в течение 20 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 10% раствором NaOH, высушивали (MgSO₄) и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-*N*-[(1-

циклопропил-3-пиперидил)метил]карбамата, который применяли непосредственно на следующей стадии.

трет-Бутил-N-[(1-циклопропил-3-пиперидил)метил]карбамат (0,61 г, 2,40 ммоль, 1,00 экв.), метиловый спирт (10,00 мл) и 4 М хлористый водород в диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль, 8,34 экв.) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 23 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением дигидрохлорида (1-циклопропил-3-пиперидил)метанамина, который применяли непосредственно на следующей стадии.

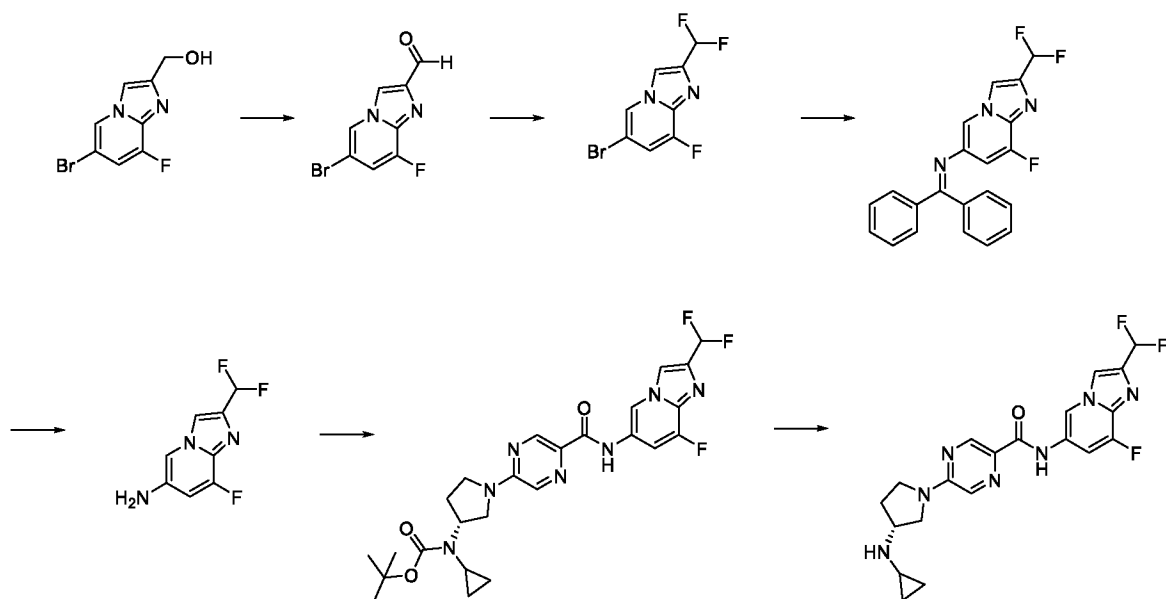
5-Хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (100 мг, 0,327 ммоль, 1,00 экв.), дигидрохлорид (1-циклопропил-3-пиперидил)метанамина (100 мг, 0,44 ммоль, 1,35 экв.), 1,4-диоксан (3 мл), воду (0,50 мл) и триэтиламин (0,50 мл, 3,59 ммоль, 11,0 экв.) объединяли в герметично закрытой пробирке и нагревали в микроволновой печи до 145 °С в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, затем очищали с помощью ВЭЖХ с получением 5-[(1-циклопропил-3-пиперидил)метиламино]-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид. ЖХ-MS (ES⁺) 424 (M+H)⁺, время удерживания 1,92 мин (аналитический метод AcHSSC18). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,37 (s, 1H), 9,19 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,66 (d, J=1,1 Гц, 1H), 8,02 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,95 (dd, J=5,6, 5,6 Гц, 1H), 7,90 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=1,6, 13,2 Гц, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,95 (d, J=9,9 Гц, 1H), 2,81 (d, J=10,9 Гц, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,19 - 2,13 (m, 1H), 1,97 (dd, J=10,4, 10,4 Гц, 1H), 1,79 - 1,54 (m, 4H), 1,43 - 1,33 (m, 1H), 1,07 - 0,97 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 2H), 0,29 (d, J=2,4 Гц, 2H).

Пример 370: N-(8-Фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(((3*R*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)пиразин-2-карбоксаимид



Синтезировали с применением того же способа, что и в примере 213, из *трет*-бутил-(3*S*,4*R*)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (67 мг, 0,33 ммоль) и 5-хлор-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксаимид (100 мг, 0,33 ммоль). ЖХ-MS (ES⁺) 375 (M+H)⁺, время удерживания 1,68 мин (аналитический метод AcHSSC18) ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,79 - 10,77 (m, 1H), 9,22 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,92 - 8,91 (m, 1H), 8,52 - 8,51 (m, 1H), 7,93 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J=1,6, 12,9 Гц, 1H), 5,41 - 5,22 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 3,05 - 2,87 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).

Пример 371: (*R*)-5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(2-(дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамид



5 (6-Бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метанол (850 мг, 3,47 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли периодинан Десса-Мартина (2,21 г, 5,20 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 3 часов. Реакцию гасили путем последовательного добавления насыщенного гидрокарбоната натрия и 1 М тиосульфата натрия. Водную фазу
10 экстрагировали с помощью ДХМ ($\times 2$) и разделяли полученные фазы с применением фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали посредством хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением требуемого продукта.

6-Бром-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегид (335 мг, 1,38 ммоль)
15 растворяли в ДХМ (5 мл) и охлаждали на ледяной бане. Добавляли по каплям DAST (трифторид диэтиламинсера) (0,46 мл, 3,34 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры в течение 18 часов. Реакцию охлаждали на ледяной бане и гасили путем добавления насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью ДХМ ($\times 2$) и разделяли полученные фазы с
20 применением фазового сепаратора. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением требуемого продукта.

2-(Дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (255 мг, 0,96 ммоль)
растворяли в ТГФ (4 мл). Добавляли бензофенонимин (174 мг, 0,96 ммоль) и карбонат
25 цезия (470 мг, 1,44 ммоль) и дегазировали реакционную смесь азотом в течение 15 минут.

К смеси добавляли *rac*-BINAP (60 мг, 0,096 ммоль) и ацетат палладия (22 мг, 0,096 ммоль) и дегазировали полученную смесь азотом в течение еще 15 минут. Реакционную пробирку герметично закрывали и нагревали при 70 °С в течение 18 часов. Реакцию охлаждали до комнатной температуры и удаляли растворитель в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением требуемого продукта.

N-(2-(Дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимин (215 мг, 0,59 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и добавляли 4М HCl в диоксане (4 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом путем элюирования метанолом, а затем 10% 7N аммиаком в метаноле/метаноле. Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме с получением требуемого продукта.

2-(Дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (72 мг, 0,36 ммоль) и (*R*)-5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилат лития (91 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) и добавляли триэтаноламин (0,5 мл) и HBTU (149 мг, 0,39 ммоль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворитель удаляли в вакууме и очищали остаток посредством препаративной ВЭЖХ с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% EtOAc/циклогексан, с получением требуемого продукта.

трет-Бутил-(*R*)-циклопропил(1-(5-((2-(дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (10 мг, 0,02 ммоль) растворяли в ДХМ (1,7 мл) и добавляли ТФУ (0,3 мл). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который дополнительно очищали с помощью хроматографии с сильным катионным обменом путем элюирования метанолом, а затем 10% 7N аммиаком в метаноле/метаноле. Объединяли аммиачные фракции и удаляли растворитель в вакууме с получением остатка, который дополнительно очищали посредством хроматографии на силикагеле, градиент элюирования от 0 до 100% 3:1 EtOAc:этанол/циклогексан, с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-MS (ES+) 432 (M+H)⁺, время удерживания 2,64 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,54 (s, 1H), 9,39 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,75 - 8,74 (m, 1H), 8,51 - 8,49 (m, 1H), 7,97 - 7,96 (m, 1H), 7,76 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 7,15 (t, J=54,8 Гц, 1H), 3,73 - 3,39 (m, 6H), 2,16 - 2,12 (2H, m), 1,92 (brs, 1H), 0,44 - 0,37 (2H, m), 0,27 - 0,19 (2H, m).

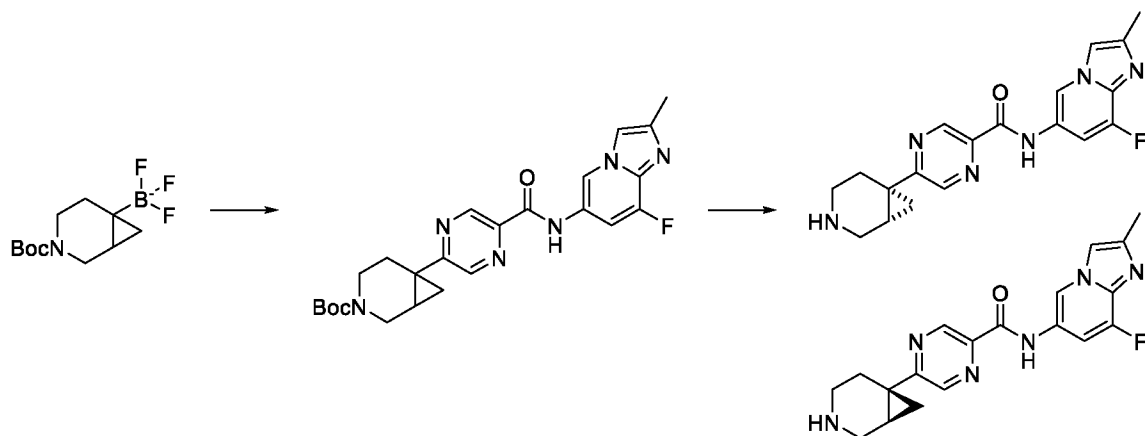
Реакционную смесь разбавляли водой и осажденную твердую фазу отфильтровывали, промывая смесью 2:1 вода:ацетонитрил. Твердое вещество высушивали с получением неочищенного

трет-бутил-(*R*)-(1-(5-((7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата, который применяли без

дополнительной очистки.

Раствор *трет*-бутил-(*R*)-(1-(5-((7-фтор-2-метил-2 *H*-индазол-5-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (210 мг, 0,424 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали с помощью ТФУ (2 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 3 часов. Растворители удаляли посредством выпаривания, а остаток растворяли в ДХМ и наносили на картридж SCX при элюировании с применением 3 колоночных объемов ДХМ, затем 3 колоночных объемов 2,5 М NH₃/MeOH. Фракции аммиака концентрировали с получением (*R*)-*N*-(7-фтор-2-метил-2 *H*-индазол-5-ил)-5-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиазин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 2,59 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,14 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 3,84 - 3,68 (m, 3H), 3,48 (dd, J=4,3, 11,0 Гц, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H).

Пример 373: 5-((1*R*,6*S*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиадин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида, 5-((1*S*,6*R*)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиадин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида

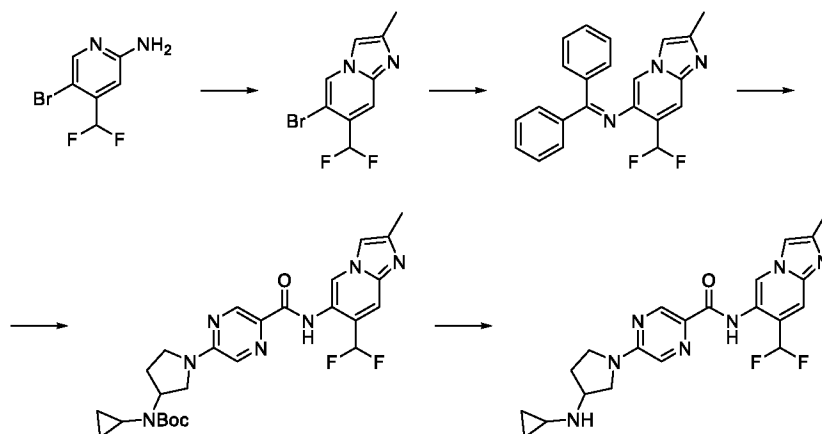


Суспензию (3-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората калия (120 мг, 0,396 ммоль), 5-хлор-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиадин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида (101 мг, 0,330 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (27 мг, 0,033 ммоль) и карбоната цезия (215 мг, 0,660 ммоль) в толуоле (2 мл) и воде (0,2 мл) барботировали N₂ и перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат.

После очистки с помощью хроматографии на силикагеле путем элюирования смесью 5-60% EtOAc/циклогексан, получали содержащий примеси *трет*-бутил-6-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат, который применяли без дополнительной очистки.

5 Раствор *трет*-бутил-6-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиазин-2-ил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (108 мг, 0,232 ммоль) в ТФУ (2 мл) и ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесью концентрировали и наносили остаток на картридж SCX при элюировании с применением 3 колоночных объемов MeOH, затем 3 колоночных объемов 7 М NH₃/MeOH. Аммиачные фракции концентрировали и очищали остаток с помощью хиральной СФХ с получением одного основного изомера. ЖХ-MS (ES⁺) 367 (M+H)⁺, время удерживания 1,76 мин (аналитический метод AcHSSC18); время удерживания 3,64 мин (аналитический метод SFC1, YMC CELLULOSE-C + 0,1% DEAISSO 20% MeOH); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 9,21 (d, J=1,6 Гц, 1H), 9,13 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,69 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,92 (d, J=2,8 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,15 (dd, J=5,3, 12,6 Гц, 1H), 2,98 (d, J=11,7 Гц, 1H), 2,68 - 2,52 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,79 - 1,74 (m, 1H), 1,36 (dd, J=3,8, 9,2 Гц, 1H), 1,27 (dd, J=4,0, 6,5 Гц, 1H).

Пример 374: 5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиазин-2-карбоксамида



Суспензию 5-бром-4-(дифторметил)пиридин-2-амин (1000 мг, 4,48 ммоль), 1-бром-2,2-диметоксипропана (0,97 мл, 7,17 ммоль) и PPTS (п-толуолсульфонат пиридиния) (113 мг, 0,448 ммоль) в изопропанол (10 мл) перемешивали при 65 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали для сбора твердой фазы, промывая изопропанолом, с получением неочищенного 6-бром-7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина, который применяли без дополнительной очистки.

Суспензию 6-бром-7- (дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридина (350 мг, 0,34 ммоль), бензофенонимина (243 мг, 1,34 ммоль), *rac*-BINAP (83 мг, 0,134 ммоль), ацетата палладия (30 мг, 0,134 ммоль) и карбоната цезия (655 мг, 2,01 ммоль) в ТГФ (4 мл) барботировали N₂ и перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. Анализ методом ЖХ-МС показал не полностью завершённую реакцию; добавляли дополнительное количество *rac*-BINAP (83 мг, 0,134 ммоль) и ацетат палладия (30 мг, 0,134 ммоль) и продолжали перемешивание при 100 °С в течение ещё 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли солевым раствором и экстрагировали с применением EtOAc (×3). Объединённые органические вещества промывали солевым раствором, высушивали с помощью фильтровальной бумаги с разделением фаз и концентрировали. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле путем элюирования смесью 5-60% EtOAc/циклогексан, получали неочищенный *N*-(7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимин, который применяли без дополнительной очистки.

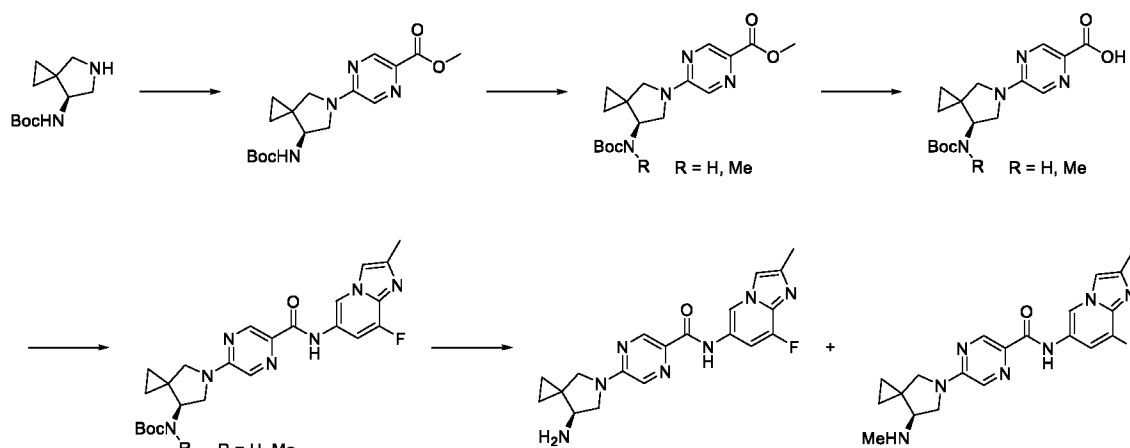
Раствор *N*-(7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-1,1-дифенилметанимина (245 мг, 0,678 ммоль) в метаноле (5 мл) обрабатывали 4 М HCl/MeOH (1,7 мл, 6,78 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали и наносили остаток на картридж SCX при элюировании с применением 3 колоночных объемов MeOH, затем 3 колоночных объемов 7 М NH₃/MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали с получением неочищенного 7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин, который применяли без дополнительной очистки.

Раствор 5-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(этил) амино)пирролидин-1-ил)пиразин-2-карбоксилата лития (183 мг, 0,517 ммоль), 7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амин (102 мг, 0,517 ммоль), 1-метилимидазола (0,21 мл, 2,59 ммоль) и TCFH (174 мг, 0,621 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой и фильтровали для сбора твердой фазы, промывая 2:1 H₂O:MeCN, с получением неочищенного *трет*-бутилциклопропил(1-(5-((7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата, который применяли без дополнительной очистки.

Раствор *трет*-бутилциклопропил (1-(5-((7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (24 мг, 0,046 ммоль) в ДХМ (5 мл) обрабатывали с помощью ТФУ (1 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 часов. Смесь концентрировали и наносили остаток на картридж SCX при элюировании с применением 3 колоночных объемов MeOH, затем 3

колоночных объемов 7 М NH₃/MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали с получением 5-(3-(циклопропиламино)пирролидин-1-ил)-N-(7-(дифторметил)-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 428 (M+H)⁺, время удерживания 1,79 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,95 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,17 (t, J=54,6 Гц, 1H), 3,72 - 3,38 (m, 5H), 2,37 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 2H), 2,00 - 1,87 (m, 1H), 0,43 - 0,38 (m, 2H), 0,26 - 0,23 (m, 2H).

Пример 375: (S)-5-(7-амино-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида и **пример 376:** (S)-N-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(7-(метиламино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоксамида



Суспензию *tert*-бутил-(S)-5-(5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)карбамата (497 мг, 2,34 ммоль), метил-5-хлорпиразин-2-карбоксилата (406 мг, 2,35 ммоль) и карбоната цезия (849 мг, 2,61 ммоль) в ДМФА (10 мл) перемешивали при 100 °С в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры твердую фазу удаляли путем фильтрации, промывая EtOAc (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метил-(S)-5-(7-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоксилата, который применяли без дополнительной очистки.

Раствор метил-(S)-5-(7-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоксилата (796 мг, получен на предыдущей стадии, 2,3 ммоль) в ДМФА (10 мл), находящийся в атмосфере N₂ при комнатной температуре, обрабатывали NaNH (60 масс. % в масле, 143 мг, 3,58 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут добавляли дополнительное количество ДМФА (5 мл), чтобы смыть пену, образовавшуюся на стенках колбы. Добавляли йодметан (0,22 мл, 3,53 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 91 часа. В это время анализ методом ЖХ-МС показал не полностью завершенное метилирование, поэтому добавляли дополнительное количество раствора

NaH (164 мг, 4,1 ммоль). Спустя 50 минут добавляли дополнительное количество йодметана (0,22 мл, 3,53 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 29 часов, после чего реакцию гасили 1,5 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с применением EtOAc (30 мл) и Et₂O (30 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (30 мл), высушивали (Na₂SO₄) и концентрировали с получением смеси метил-(*S*)-5-(7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоксилата и метил-(*S*)-5-(7-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоксилата, которую применяли без дополнительной очистки.

Неочищенную смесь, полученную на предыдущей стадии, растворяли в MeOH (30 мл) и обрабатывали LiOH (1 М в H₂O, 11,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 24 часов смесь подкисляли до pH 5 с применением 2 М HCl. Смесь экстрагировали посредством ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические вещества высушивали с помощью фазоразделяющего картриджа и концентрировали с получением смеси (*S*)-5-(7-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты и (*S*)-5-(7-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пиразин-2-карбоновой кислоты, которую применяли без дополнительной очистки.

Неочищенную смесь, полученную на предыдущей стадии, растворяли в MeCN (15 мл) при комнатной температуре и последовательно обрабатывали 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-амином (345 мг, 1,45 ммоль), TCFH (486 мг, 1,73 ммоль) и 1-метилимидазолом (0,57 мл, 7,15 ммоль). После перемешивания в течение 23 часов добавляли при перемешивании воду (30 мл). Смесь фильтровали для сбора образовавшейся твердой фазы, промывая водой (10 мл). Твердую фазу высушивали при 40 °C в вакууме с получением смеси *трет*-бутил-(*S*)-(5-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)карбамата и *трет*-бутил-(*S*)-(5-(5-((8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)карбамоил)пиразин-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)(метил)карбамата, которую применяли без дополнительной очистки.

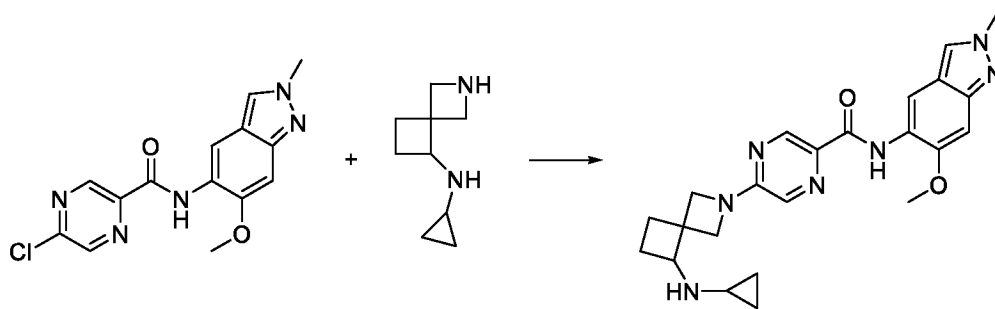
Неочищенную смесь, полученную на предыдущей стадии, растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали при комнатной температуре с применением ТФУ (2 мл). После перемешивания в течение 1,5 часов реакционную смесь гасили MeOH (10 мл) и концентрировали. Наносили остаток на картридж SCX при элюировании с применением 3 колоночных объемов MeOH, затем 3 колоночных объемов 7М NH₃/MeOH. Аммиачную фракцию концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ с

получением (*S*)-5-(7-амино-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пирозин-2-карбоксамида и (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(7-(метиламино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пирозин-2-карбоксамида.

Данные для (*S*)-5-(7-амино-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пирозин-2-карбоксамида: ЖХ-МС (ES⁺) 382 (M+H)⁺, время удерживания 1,9 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,42 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,97 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,87 (m, 1H), 7,56 (dd, J=1,7, 13,1 Гц, 1H), 3,83 (dd, J=5,5, 10,4 Гц, 1H), 3,69 (d, J=10,7 Гц, 1H), 3,46 (d, J=10,8 Гц, 1H), 3,19 (1H, s), 2,33 (s, 3H), 1,75 (s, 2H), 0,88 - 0,81 (m, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 2H), 0,52 - 0,45 (m, 1H), 1 H, заслоненный пиком воды; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,2 ppm.

Данные для (*S*)-*N*-(8-фтор-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-5-(7-(метиламино)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)пирозин-2-карбоксамида: ЖХ-МС (ES⁺) 396 (M+H)⁺, время удерживания 1,91 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,41 (s, 1H), 9,18 (d, J=1,6 Гц, 1H), 8,73 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,94 (br s, 1H), 7,88 (dd, J=0,8, 3,2 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=1,6, 13,0 Гц, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 2H), 2,77 (br s, 1H), 2,33 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,82 (br s, 1H), 0,93 - 0,87 (m, 1H), 0,67 - 0,56 (m, 3H), 2 H, заслоненный пиком воды; ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО) δ -132,2 ppm.

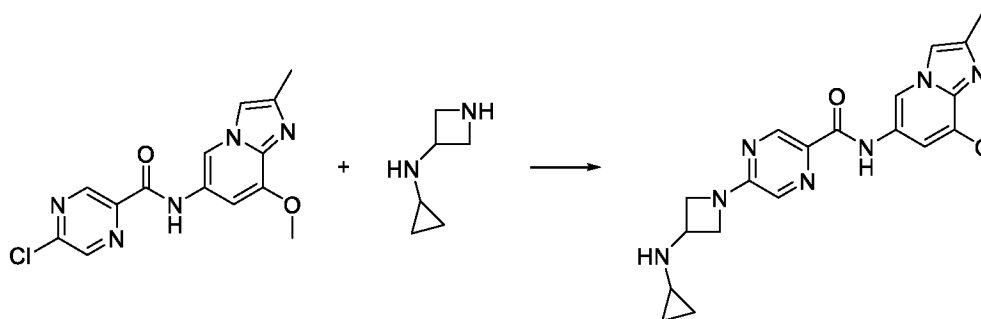
Пример 377: (*S*)-5-(5-(циклопропиламино)-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)-*N*-(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пирозин-2-карбоксамида



5-Хлор-*N*-(6-метокси-2-метил-индазол-5-ил)пирозин-2-карбоксамида (209 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.), карбонат цезия (856 мг, 2,63 ммоль, 4,00 экв.) и *N*-циклопропил-2-азаспиро[3,3]гептан-7-амин (100 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при 110°C в течение 17 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ, затем хиральной СФХ с получением обоих энантиомеров 5-(5-

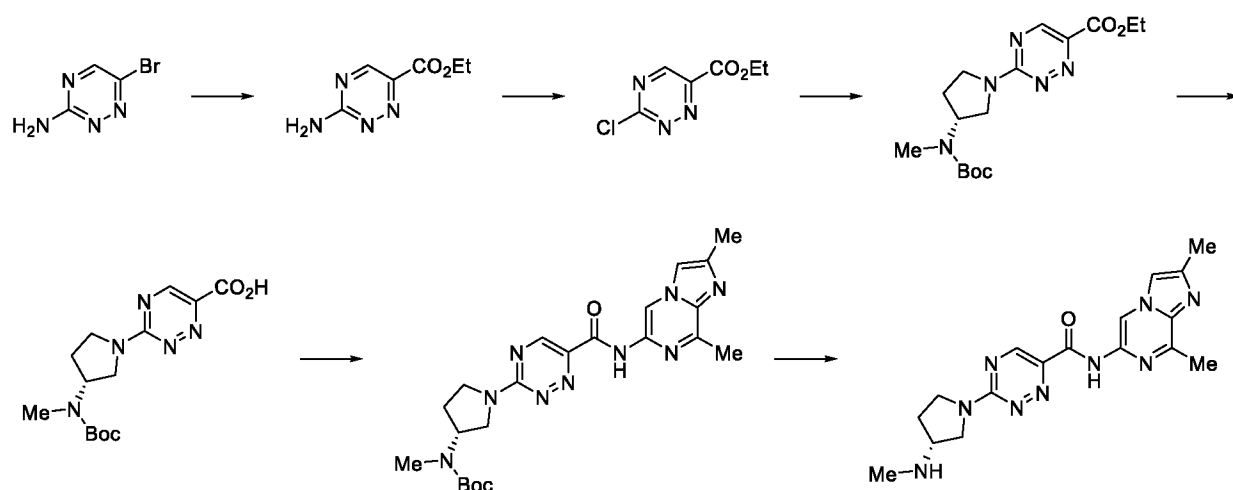
(циклопропиламино)-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-*N*-(6-метокси-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиразин-2-карбоксамида. Приведены данные для более активного изомера (произвольно заданная (*S*) стереохимия). ЖХ-МС (ES⁺) 434 (M+H)⁺, время удерживания 2,67 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,02 (s, 1H), 8,70 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,90 (d, J=1,3 Гц, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,53 (d, J=9,3 Гц, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,08 - 4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,82 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,11 - 1,96 (m, 2H), 1,93 - 1,79 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 1H), 0,37 - 0,11 (m, 4H).

10 **Пример 378:** 5-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида



N-циклопропилазетидин-3-амин (12 мг, 0,104 ммоль, 1,00 экв.), триэтиламин (0,058 мл, 0,414 ммоль, 4,00 экв.) и 5-хлор-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида (33 мг, 0,104 ммоль, 1,00 экв.) объединяли в ацетонитриле (2 мл) и перемешивали при 55 °С в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли CH₂Cl₂ и промывали соевым раствором. Органическую фазу концентрировали в вакууме и высушивали остаток в вакууме с получением 5-(3-(циклопропиламино)азетидин-1-ил)-*N*-(8-метокси-2-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)пиразин-2-карбоксамида. ЖХ-МС (ES⁺) 395 (M+H)⁺, время удерживания 1,97 мин (аналитический метод AcHSSC18); ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,52 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,35 (dd, J=8,0, 8,0 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 0,42 - 0,39 (m, 2H), 0,31 - 0,26 (m, 2H).

25 **Пример 379:** (*R*)-*N*-(2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиридин-6-ил)-3-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамида



Смесь 6-бром-1,2,4-триазин-3-амин (5,00 г, 28,6 ммоль) в этаноле (114 мл) барботировали аргоном при добавлении 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (1,98 г, 3,43 ммоль), триэтиламина (10,4 мл, 74,3 ммоль) и ацетата палладия(II) (0,449 г, 2,00 ммоль). Смесь барботировали монооксидом углерода в течение 15 минут и перемешивали при 80 °С в течение 32 часов при давлении монооксида углерода 1 атм. По прошествии этого времени смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через диатомовую землю и промывали остаток на фильтре этилацетатом (3 × 75 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток с помощью хроматографии (силикагель; от гептана до 50:50 гептан/этилацетат; градиентное элюирование) с получением этил-3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,95 (br s, 1H), 4,34 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H).

К смеси этил-3-амино-1,2,4-триазин-6-карбоксилата (1,25 г, 7,43 ммоль) и хлорида меди (II) (1,20 г, 8,92 ммоль) в ацетонитриле (37 мл) добавляли *трет*-бутилнитрит (1,33 мл, 11,2 ммоль) и перемешивали полученный раствор при 60 °С в течение 1,5 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии (силикагель; от гептана до 50:50 гептан/этилацетат; градиентное элюирование) с получением этил 3-хлор-1,2,4-триазин-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 4,47 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР) масса/заряд 188 [*M* + *H*]⁺.

Этил-3-хлор-1,2,4-триазин-6-карбоксилат (0,370 г, 1,97 ммоль) добавляли к смеси *трет*-бутил-(*R*)-метил-(пирролидин-3-ил)карбамата (0,593 г, 2,96 ммоль) и карбоната калия (0,818 г, 5,92 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и перемешивали полученную смесь при 85 °С в течение 1 часа. По прошествии этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 85 мл).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (2 × 80 мл), высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали полученный остаток с помощью хроматографии (силикагель; от дихлорметана до 95:5 дихлорметан/метанол; градиентное элюирование) с получением этил-(*R*)-3-(3-

5 ((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксилата. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,75 (s, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,36 (q, *J* = 7,0 Гц, 2H), 4,00-3,73 (m, 2H), 3,73-3,41 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 2,22-2,11 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,33 (t, *J* = 7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР) масса/заряд 352 [M + H]⁺.

Этил-(*R*)-3-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-

10 триазин-6-карбоксилат (0,650 г, 1,85 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (9 мл) и метаноле (4,5 мл) и добавляли 1 М водный гидроксид лития (4,00 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени раствор охлаждали до 0 °С, доводили pH до 3 путем добавления 2 М соляной кислоты и экстрагировали смесь дихлорметаном (4 × 60 мл).

15 Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме с получением (*R*)-3-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)(метил)-амино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,33 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 4,76 (br s, 1H), 4,02-3,71 (m, 2H), 3,71-3,40 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 324 [M + H]⁺.

(*R*)-3-(3-((*трет*-Бутоксикарбонил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоновую кислоту (0,209 г, 0,647 ммоль) и 2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-амин (0,100 г, 0,617 ммоль) растворяли в пиридине (6,1 мл) и добавляли гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC, 0,177 г, 0,925 ммоль). Реакционную смесь

25 перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (2 × 30 мл) и очищали с помощью хроматографии (силикагель; от дихлорметана до 95:5 дихлорметан/метанол; градиентное элюирование) с получением *трет*-бутил-(*R*)-(1-(6-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)-

30 1,2,4-триазин-3-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,77 (br s, 1H), 4,03-3,75 (m, 2H), 3,75-3,43 (m, 2H), 2,79 (d, *J* = 5,5 Гц, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,12 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); МС (ИЭР) масса/заряд 468 [M + H]⁺.

Трифторуксусную кислоту (1,50 мл, 19,5 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-(*R*)-(1-(6-((2,8-диметилимидазо[1,2-*a*]пиазин-6-ил)карбамоил)-1,2,4-триазин-3-

ил)пирролидин-3-ил)-(метил)карбамата (0,280 г, 0,599 ммоль) в дихлорметане (6 мл) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. По прошествии этого времени реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и концентрировали в вакууме. Полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (20 мл) и смесью 80:18:2 дихлорметан/метанол/гидроксид аммония (3 × 20 мл) и очищали полученное твердое вещество с помощью хроматографии (силикагель; от дихлорметана до 80:18:2 дихлорметан/метанол/гидроксид аммония; градиентное элюирование). Полученный продукт лиофилизировали из смеси 1:1 ацетонитрил/вода (30 мл) с получением (R)-N-(2,8-диметилимидазо[1,2-a]пиазин-6-ил)-3-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-1,2,4-триазин-6-карбоксамида. Температура плавления 215–217 °C; ЖХ/МС (ES+) 368 (M+H)⁺, время удерживания 3,00 мин (аналитический метод 1 с применением кислоты); ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 8,00 (d, *J* = 0,5 Гц, 1H), 3,85-3,76 (m, 2H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,39 (d, *J* = 0,5 Гц, 3H), 2,31 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H), 2,18-1,85 (m, 3H).

Пример биологического анализа

Анализ на основе флуоресцентного индуктивно-резонансного переноса (FRET) с временным разрешением. Обнаружение Q48-хантингтина и болезни Хантингтона в целом

Обнаружение эндогенного белка НТТ в клеточных лизатах проводили с применением протокола, основанного на Weiss et al. См. Weiss A et al. (2009). Single-step detection of mutant huntingtin in animal and human tissues: a bioassay for Huntington's disease. Anal. Biochem. 395(1): 8-15.

Мультиплексный анализ проводили в эмбриональных стволовых клетках человека (GEN020 hESCs с мутантным аллелем с повторами 48 Q), которые были получены компанией Genea Biocells из человеческих бластоцист доноров, страдающих HD. Bradley CK *et al.* (2011). Derivation of Huntington's disease-affected human embryonic stem cell lines, Stem Cells Dev. 2011 Mar; 20(3):495-502. Клетки высевали в 384-луночные планшеты с коллагеновым покрытием (10000 клеток на лунку) и оставляли прилипать в течение 24 часов, затем в течение 48 часов (37°C, 5% CO₂) добавляли исследуемые соединения, после чего клетки лизировали и переносили лизат в черный 384-луночный аналитический планшет.

Аналитический планшет содержал комбинацию HTRF-меченных моноклональных антител, добавленных для распознавания дискретных областей белка НТТ, антитело «донора» Tb (2B7-Tb: 0,2 нг/лунка) распознает последовательность на N-конце белка,

антитело «акцептора 1» Alexa488 (MW1-Alexa488: 30 нг/лунка) распознает область на участке polyQ, тогда как антитело «акцептора 2» d2 (MAB2166-d2: 6 нг/лунка) распознает последовательность за пределами участка polyQ. Указанные реагенты для выявления инкубировали с клеточным лизатом при комнатной температуре в течение от 4 до 6 часов

5 после чего количественно определяли их флуоресценцию при 615 нм (донор) и 535 нм и 665 нм (акцептор 1 и 2 соответственно). Соотношение донор/акцептор между такими сигналами указывало на относительные количества mHTT и tHTT.

Результаты для различных соединений, описанных в настоящем документе, приведены ниже в таблице. Активность tHTT в данном анализе классифицировали как 10-
10 20 мкМ (-); 1-10 мкМ (+); 0,5-1 мкМ (++); 0,1-0,5 мкМ (+++); <0,1 мкМ (++++).

Пример	tHTT EC50
Пример 1	+
Пример 2	+++
Пример 3	++
Пример 4	+
Пример 5	+
Пример 6	+
Пример 7	+
Пример 8	+
Пример 9	+
Пример 10	+
Пример 11	+++
Пример 12	++++
Пример 13	+
Пример 14	+++
Пример 15	+++
Пример 16	+
Пример 17	+
Пример 18	+++
Пример 19	++
Пример 20	++
Пример 21	+++
Пример 22	+++

Пример 23	+
Пример 24	+++
Пример 25	+++
Пример 26	++++
Пример 27	++++
Пример 28	+++
Пример 29	+++
Пример 30	++
Пример 31	++
Пример 32	+
Пример 33	++++
Пример 34	+++
Пример 35	++++
Пример 36	+++
Пример 37	+++
Пример 38	++
Пример 39	+++
Пример 40	+++
Пример 41	+++
Пример 42	+++
Пример 43	+++
Пример 44	+
Пример 45	+

Пример 46	++++
Пример 47	+++
Пример 48	++
Пример 49	+
Пример 50	+++
Пример 51	++
Пример 52	++
Пример 53	+
Пример 54	++
Пример 55	++
Пример 56	+++
Пример 57	+++
Пример 58	+++
Пример 59	++
Пример 60	+++
Пример 61	+++
Пример 62	++
Пример 63	+++
Пример 64	+
Пример 65	+
Пример 66	++
Пример 67	+++
Пример 68	+
Пример 69	+
Пример 70	+
Пример 71	+
Пример 72	+
Пример 73	+++
Пример 74	+
Пример 75	+
Пример 76	+++
Пример 77	++++
Пример 78	+
Пример 79	+

Пример 80	+++
Пример 81	+++
Пример 82	++
Пример 83	++++
Пример 84	+++
Пример 85	+++
Пример 86	+
Пример 87	++
Пример 88	+
Пример 89	+
Пример 90	+
Пример 91	+++
Пример 92	+++
Пример 93	+++
Пример 94	+
Пример 95	+
Пример 96	++
Пример 97	+++
Пример 98	+++
Пример 99	+++
Пример 100	+++
Пример 101	+++
Пример 102	+++
Пример 103	++
Пример 104	++++
Пример 105	+++
Пример 106	++++
Пример 107	++++
Пример 108	+++
Пример 109	+
Пример 110	++++
Пример 111	+++
Пример 112	+++
Пример 113	+++

Пример 114	++
Пример 115	++
Пример 116	+
Пример 117	+
Пример 118	+
Пример 119	+
Пример 120	+++
Пример 121	+++
Пример 122	+++
Пример 123	+
Пример 124	+
Пример 125	++
Пример 126	+
Пример 127	+++
Пример 128	+++
Пример 129	++
Пример 130	+++
Пример 131	+++
Пример 132	+++
Пример 133	+
Пример 134	++
Пример 135	+
Пример 136	+++
Пример 137	+++
Пример 138	++
Пример 139	+
Пример 140	+
Пример 141	-
Пример 142	++++
Пример 143	+
Пример 144	-
Пример 148	+++
Пример 149	++++
Пример 150	+++

Пример 151	++++
Пример 152	++++
Пример 153	++
Пример 154	+++
Пример 155	++
Пример 156	++
Пример 157	++
Пример 158	+++
Пример 159	+++
Пример 160	++
Пример 161	+++
Пример 162	+++
Пример 163	+++
Пример 164	+++
Пример 165	++++
Пример 166	+++
Пример 167	+++
Пример 168	+++
Пример 169	++
Пример 170	+++
Пример 171	++++
Пример 172	+++
Пример 173	++
Пример 174	+++
Пример 175	+++
Пример 176	++++
Пример 177	+++
Пример 178	++
Пример 179	++++
Пример 180	++++
Пример 181	+++
Пример 182	+++
Пример 183	+++
Пример 184	+++

Пример 185	++++
Пример 186	++++
Пример 187	+
Пример 188	++
Пример 189	+++
Пример 190	++++
Пример 191	+++
Пример 192	+++
Пример 193	+++
Пример 194	++
Пример 195	+++
Пример 196	+++
Пример 197	+++
Пример 198	+++
Пример 199	+++
Пример 200	+++
Пример 201	+++
Пример 202	+++
Пример 203	++
Пример 204	+++
Пример 205	++++
Пример 206	+++
Пример 207	+++
Пример 208	+++
Пример 210	++++
Пример 211	+++
Пример 212	+++
Пример 213	-
Пример 214	+++
Пример 215	++
Пример 216	+++
Пример 217	+++
Пример 218	++
Пример 219	+++

Пример 220	++++
Пример 221	++++
Пример 222	+
Пример 223	++
Пример 224	+++
Пример 225	++++
Пример 226	+++
Пример 227	+++
Пример 228	+++
Пример 229	+++
Пример 230	+++
Пример 231	+
Пример 232	+++
Пример 233	+++
Пример 234	+++
Пример 235	+++
Пример 236	++++
Пример 237	+++
Пример 238	+++
Пример 239	++
Пример 240	+++
Пример 241	++
Пример 242	++
Пример 243	+++
Пример 244	++
Пример 245	+++
Пример 246	+++
Пример 247	+++
Пример 248	++
Пример 249	+++
Пример 250	++
Пример 251	+++
Пример 252	++++
Пример 253	+++

Пример 254	++++
Пример 255	+++
Пример 256	+++
Пример 257	+++
Пример 258	+++
Пример 259	+++
Пример 260	+++
Пример 261	+++
Пример 262	+++
Пример 263	+++
Пример 264	+++
Пример 265	++++
Пример 266	+++
Пример 267	+++
Пример 268	++++
Пример 269	+++
Пример 270	+++
Пример 271	++++
Пример 272	++++
Пример 273	+++
Пример 274	+++
Пример 275	+++
Пример 276	++
Пример 277	+++
Пример 278	++
Пример 279	++
Пример 280	+++
Пример 281	+++
Пример 282	+++
Пример 283	+++
Пример 284	+++
Пример 285	+++
Пример 286	+++
Пример 287	+++

Пример 288	+++
Пример 289	+++
Пример 290	+++
Пример 291	+++
Пример 292	+++
Пример 293	++
Пример 294	++++
Пример 295	+++
Пример 296	++
Пример 297	+++
Пример 298	++
Пример 299	+++
Пример 300	++
Пример 301	++
Пример 302	++
Пример 303	+++
Пример 304	+++
Пример 305	+++
Пример 306	+++
Пример 307	+++
Пример 308	+++
Пример 309	+++
Пример 310	+++
Пример 311	+++
Пример 312	++++
Пример 313	+++
Пример 314	++++
Пример 315	++
Пример 316	+++
Пример 317	+++
Пример 318	+++
Пример 319	+++
Пример 320	+++
Пример 321	++

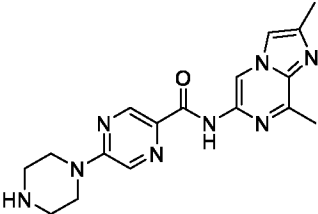
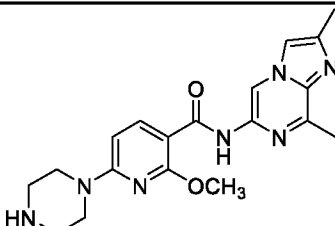
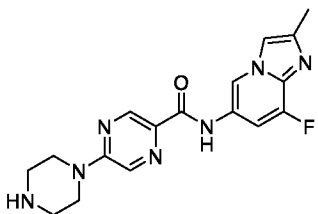
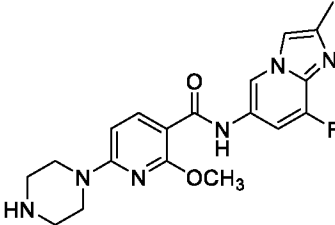
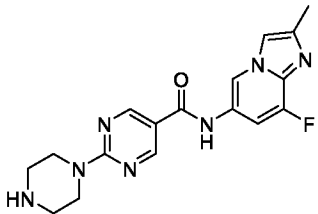
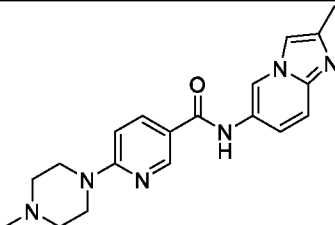
Пример 322	+++
Пример 323	++
Пример 324	+++
Пример 325	+++
Пример 326	+++
Пример 327	+++
Пример 328	+++
Пример 329	++
Пример 330	++
Пример 331	++
Пример 332	+++
Пример 333	++
Пример 334	++
Пример 335	+++
Пример 336	+++
Пример 337	+++
Пример 338	+++
Пример 339	+
Пример 340	+++
Пример 341	++++
Пример 342	+++
Пример 343	+++
Пример 344	+++
Пример 345	++++
Пример 346	++
Пример 347	+++
Пример 348	+++

Пример 349	+++
Пример 350	+++
Пример 351	+++
Пример 352	++
Пример 353	+++
Пример 354	++++
Пример 355	++++
Пример 356	++++
Пример 357	++++
Пример 358	+++
Пример 359	+++
Пример 360	+++
Пример 361	+++
Пример 362	+
Пример 363	+
Пример 364	+
Пример 365	+
Пример 366	+
Пример 367	+
Пример 368	+
Пример 369	+
Пример 370	+
Пример 371	++
Пример 372	++
Пример 373	+
Пример 374	+
Пример 375	+

Некоторые иллюстративные модели для определения снижения уровня НТТ при применении бранаплама и родственных малых молекул представлены в международной публикации № WO 2021/084495.

Сравнительная биологическая активность

Соединения в рамках объема международной публикации № WO 2015/197503 получали в качестве сравнительных примеров 145-147 и исследовали указанные соединения с помощью анализа, описанного в настоящем документе в разделе Пример 5 биологического анализа. Результаты указанного анализа по сравнению с соединениями согласно настоящему изобретению приведены ниже:

Пример	tHTT EC50 (мкМ)	Компаратор	tHTT EC50 (мкМ)
 Пример 65	1,7	 Сравнительный пример 145	30
 Пример 86	3,1	 Сравнительный пример 146	15,23
 Пример 126	3,4	 Сравнительный пример 147	16,8

Полученные результаты показывают, что соединения согласно настоящему изобретению проявляют улучшенную активность в отношении снижения уровня НТТ по

сравнению с соединениями известного уровня техники. В частности, предполагается, что соединения согласно настоящему изобретению, содержащие 6-членный ароматический амид с двумя атомами азота, проявляют улучшенную активность по сравнению с соединениями, содержащими амид с пиридиновым фрагментом.

5

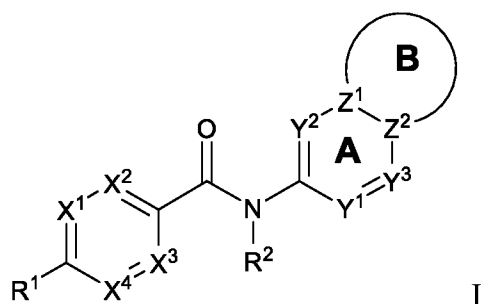
Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно подразумевают специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Варианты изобретения, описанные в настоящем документе в качестве
10 иллюстраций, можно подходящим способом реализовать на практике при отсутствии
любого элемента или элементов, ограничения или ограничений, конкретно не указанных в
настоящем документе. Таким образом, например, термины «содержащий», «в том числе»,
«включающий» и т.д. следует толковать расширительно и без ограничения. Кроме того,
термины и выражения, применяемые в настоящем документе, использовали в качестве
15 терминов описания, а не ограничения, и при применении таких терминов и выражений
отсутствует намерение исключить какие-либо эквиваленты показанных или описанных
признаков или их частей, однако следует понимать, что в пределах объема настоящего
изобретения возможны различные модификации.

Все публикации, заявки на патент, патенты и другие источники, упомянутые в
20 настоящем документе, явным образом в полном объеме включены посредством ссылки в
той же степени, как если бы каждый из них был в отдельности включен посредством
ссылки. В случае противоречия настоящее описание, в том числе определения, будет
определяющим.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров, где:

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^4 или N, при этом по меньшей мере два, но не более трех из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N;

каждый R^4 независимо представляет собой водород, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси;

Y^1 представляет собой CR^5 или N;

R^5 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^5 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

Y^2 отсутствует или представляет собой CR^6 или N;

R^6 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^6 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил; и

Y^3 представляет собой CR^3 или N;

R^3 представляет собой водород, циано, галоген, гидроксильную группу, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, гетероцикл, $-NH_2$, $-NHR^{17}$ или $-N(R^{17})_2$, при этом доступный атом азота в R^3 необязательно содержит в качестве заместителя C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^{17} независимо представляет собой C_{1-4} алкил или два R^{17} соединены посредством любых промежуточных атомов с образованием 3-6-членного гетероцикла;

каждый из Z^1 и Z^2 представляет собой C или N;

кольцо А и кольцо В вместе образуют 9- или 10-членный бициклический гетероарил, содержащий от 1 до 3 кольцевых атомов азота;

кольцо В содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, при этом доступный атом(ы) углерода в кольце В необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из галогена, гидроксигруппы, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ галогеналкокси, при этом доступный атом азота в кольце В необязательно содержит в качестве заместителя C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

R¹ представляет собой -L¹-R¹¹, где L¹ представляет собой -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -N(R¹²)-, -C₁₋₃ алкилен-, -O-C₁₋₃ алкилен-, -N(R¹²)-C₁₋₃ алкилен- или отсутствует, и R¹¹ представляет собой C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероцикл, где R¹¹ необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R¹³;

R¹² представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

каждый R¹³ независимо выбран из галогена, циано, гидроксигруппы, C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ гидроксипропарил, C₃₋₁₀ циклоалкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₆₋₁₀ арила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероарила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероарил-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероцикла, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, гетероцикл-C₁₋₆ алкила, необязательно содержащего в качестве заместителя R¹⁶, OR¹⁴, -NH₂, -NHR¹⁴, -N(R¹⁴)₂, -C₁₋₆ алкилен-NH₂, -C₁₋₆ алкилен-NHR¹⁴, -C₁₋₆ алкилен-N(R¹⁴)₂, -C(O)R¹⁵, -C(O)OR¹⁵, -C(O)NHR¹⁵, -C(O)N(C₁₋₄ алкил)R¹⁵, -S(O)₂R¹⁵, -S(O)R¹⁵, -NHC(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)C(O)R¹⁵, -NHS(O)R¹⁵, -N(C₁₋₄ алкил)S(O)R¹⁵, -NHS(O)₂R¹⁵ и -N(C₁₋₄ алкил)S(O)₂R¹⁵;

каждый R¹⁴ независимо выбран из C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, гетероарила и гетероцикла; и каждый R¹⁴ необязательно содержит в качестве заместителя от одной до шести групп, выбранных из галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила или -NHSO₂-арил-N(CH₃)₂;

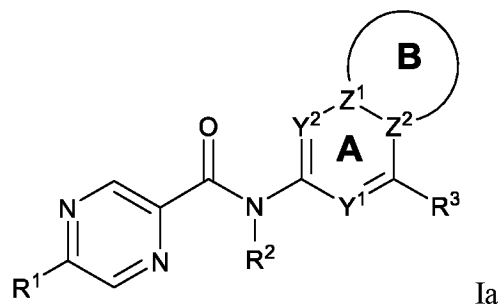
каждый R¹⁵ независимо представляет собой водород, -OH, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₀ арил, гетероарил или гетероцикл;

каждый R¹⁶ независимо представляет собой галоген, циано, гидроксигруппу, -NH₂, -NHR²¹, -N(R²¹)₂, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, OR²¹ или C₃₋₁₀ циклоалкил;

каждый R^{21} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, гетероарила и гетероциклила, и каждый R^{21} необязательно содержит в качестве заместителя от одной до шести групп, выбранных из галогена или C_{1-3} алкокси; и R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил.

5

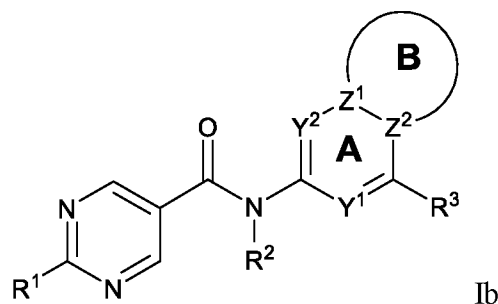
2. Соединение по п. 1 формулы Ia:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

10

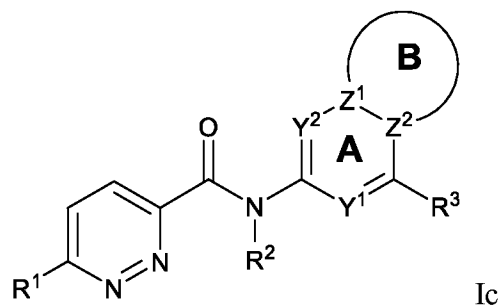
3. Соединение по п. 1 формулы Ib:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

15

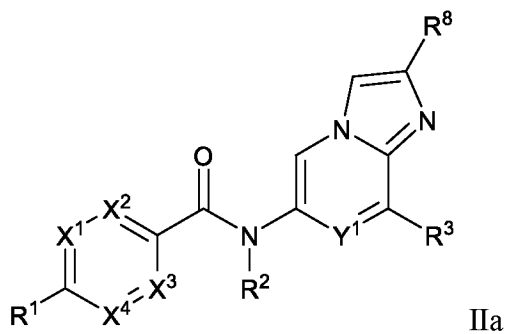
4. Соединение по п. 1 формулы Ic:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

20

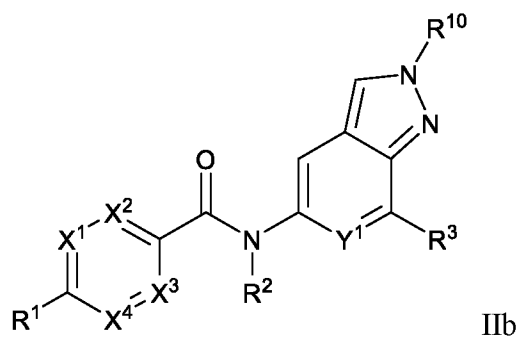
5. Соединение по п. 1 формулы IIa:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

5

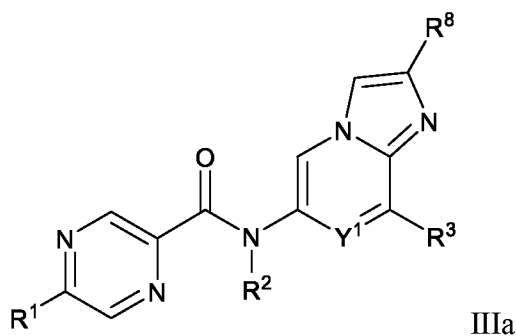
6. Соединение по п. 1 формулы IIb:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

10

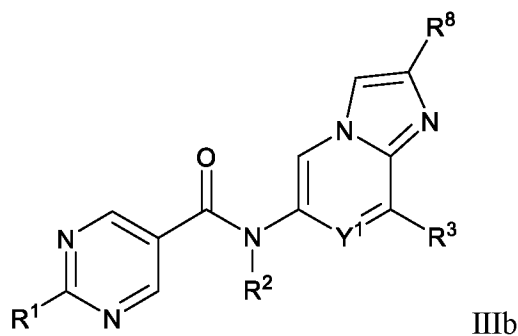
7. Соединение по п. 1 формулы IIIa:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

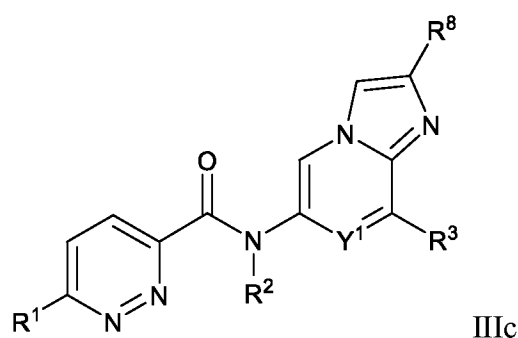
15

8. Соединение по п. 1 формулы IIIb:



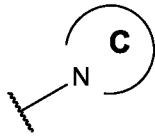
или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

5 9. Соединение по п. 1 формулы IIIc:



или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

10 10. Соединение по любому из п.п. 1-9, в котором R^{11} представляет собой гетероцикл, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо выбранных из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, гетероарила, гетероцикла, гетероцикл- C_{1-6} алкила, $-NH_2$, $-NHR^{14}$, $-N(R^{14})_2$, $-C_{1-6}$ алкилен- NH_2 , $-C_{1-6}$ алкилен- NHR^{14} , $-C_{1-6}$ алкилен- $N(R^{14})_2$ и $-C(O)OR^{15}$, где каждый R^{14} независимо выбран из C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила и гетероцикла, и каждый R^{14} необязательно содержит в качестве заместителя от одного до трех галогенов; и где R^{15} представляет собой C_{1-6} алкил.

11. Соединение по любому из п.п. 1-10, в котором R^{11} представляет собой ,
 20 где кольцо C представляет собой 3-10-членный гетероцикл, содержащий 0, 1 или 2

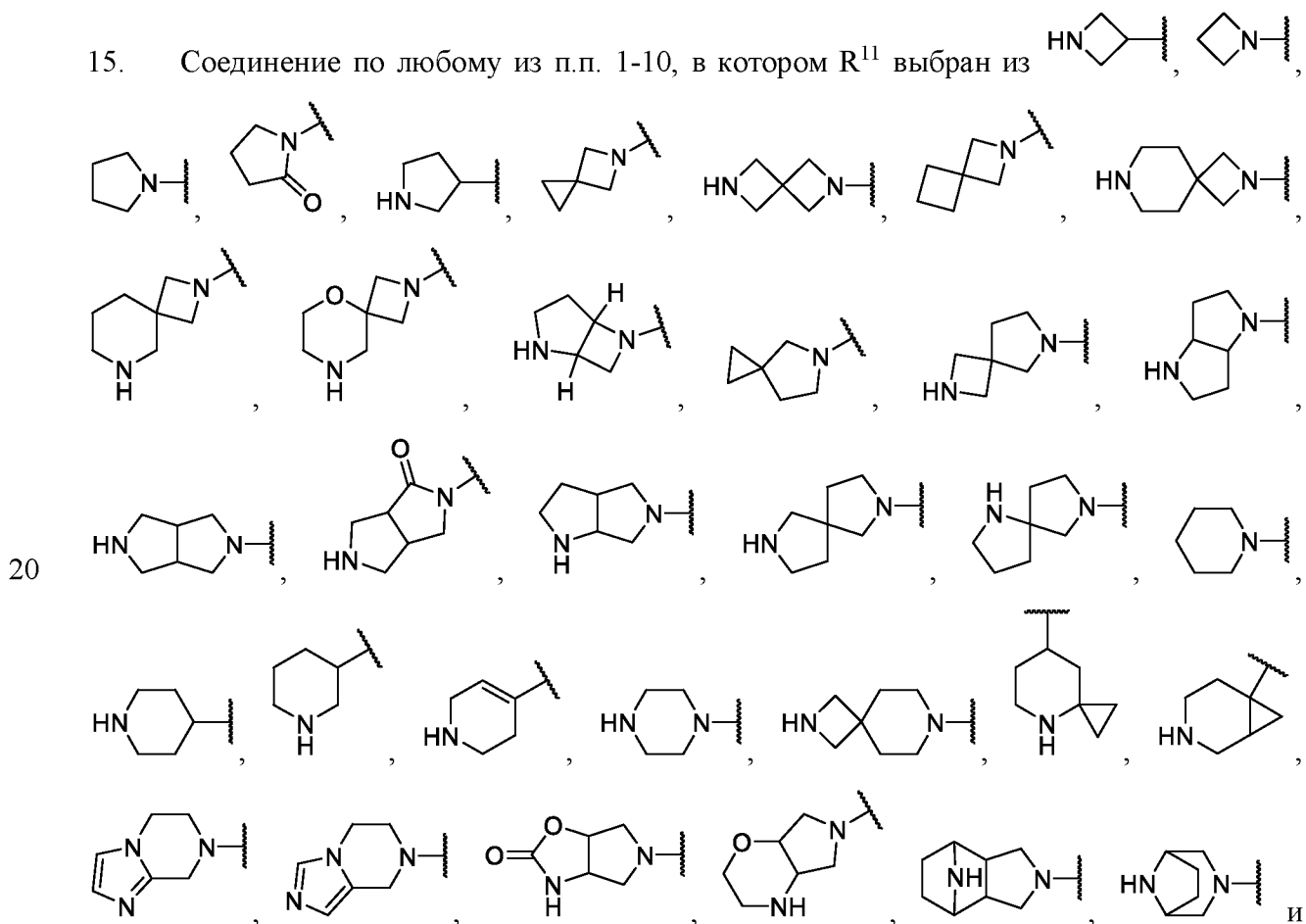
дополнительных кольцевых атома азота, необязательно содержащих в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .

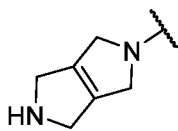
12. Соединение по п. 11, в котором кольцо С представляет собой 5-10-членный бициклический гетероцикл, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .

13. Соединение по п. 11, в котором кольцо С представляет собой 5-10-членный спиробициклический гетероцикл, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .

14. Соединение по п. 11, в котором кольцо С представляет собой 5-10-членный конденсированный бициклический гетероцикл, содержащий один дополнительный кольцевой атом азота, необязательно содержащий в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .

15. Соединение по любому из п.п. 1-10, в котором R^{11} выбран из





, каждый из которых необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп R^{13} .

16. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^{11} необязательно содержит в качестве заместителя от 1 до 4 групп, независимо выбранных из фтора, метила, этила, метоксиэтокси, трифторметила, 2,2-дифторэтиламинометила, N-метил-2,2-дифторэтиламинометила, (3,3,3-трифторпроп-1-иламино)метила, циклопропила, 1-(циклопропиламино)-1-циклопропила, 1-пирропила, N-морфолинила, N-пирролидинила, N-пирролидинилметила, 2-пирролидинила, 1-метил-2-пирролидинила, 1-метил-2-пиперидинила, 1-циклопропил-2-пиперидинила, циклопропиламино, N-циклопропиламинометила, (1-метил-1-циклопропиламино)метила, N-*трет*-бутоксикарбонил-N-циклопропиламинометила, 1-(N-циклопропиламино)этила, N,N-дициклопропиламинометила, N-метоксиэтил-N-циклопропиламинометила, N-циклопропил-N-метиламино, N-циклопропил-N-метиламинометила, amino, аминометила, метиламино, этиламино, изопропиламино, изопропиламинометила, N-изопропил-N-аминометила, *трет*-бутиламино, н-бутиламино, N-метиламинометила, N,N-диметиламинометила, 3,3-дифторциклобутиламино, тетрагидропираниламино, оксетаниламино, (3-метокси-1-азетидинил)метила, (3-метокси-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-1-пирролидинил)метила, (3-фтор-3-метил-1-пирролидинил)метила, 4-морфолинилметила и *трет*-бутоксикарбонила.

17. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^3 представляет собой галоген.

18. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^3 представляет собой фтор.

19. Соединение по любому из п.п. 1-16, в котором R^3 представляет собой метил.

20. Соединение по любому из п.п. 1-16, в котором R^3 представляет собой метокси.

21. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором каждый R^4 представляет собой водород.

22. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^5 представляет собой водород.

5 23. Соединение по любому из п.п. 1-21, в котором R^5 представляет собой C_{1-6} алкокси.

24. Соединение по любому из п.п. 1-21, в котором R^5 представляет собой метокси.

10 25. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^7 представляет собой водород.

26. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором R^8 представляет собой метил.

15 27. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором L^1 отсутствует.

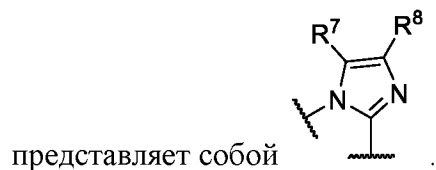
28. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y^1 представляет собой CR^5 .

20 29. Соединение по любому из п.п. 1-27, в котором Y^1 представляет собой N.

30. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y^2 представляет собой CR^6 .

25 31. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором Y^3 представляет собой CR^3 .

32. Соединение по любому из предшествующих пунктов, в котором кольцо В



30

33. Соединение по любому из п.п. 1-31, в котором кольцо В представляет собой



34. Соединение, выбранное из соединений, приведенных в таблице 1, или его
5 изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически приемлемая соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из
предшествующих пунктов или его изотопно-обогащенный аналог, фармацевтически
10 приемлемую соль, пролекарство, таутомер, стереоизомер или смесь стереоизомеров и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

36. Способ лечения болезни Хантингтона у пациента, нуждающегося в этом,
включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по
15 любому из п.п. 1-34 или фармацевтической композиции по п. 35.

37. Способ лечения болезни Хантингтона у пациента, нуждающегося в этом,
включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по
любому из п.п. 1-34 или фармацевтической композиции по п. 35 в комбинации со вторым
20 активным агентом.