

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293119 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.06(22) Дата подачи заявки
2021.06.03

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ С МАКРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010498602.X; 202010882652.8;
202110311256.4

(32) 2020.06.04; 2020.08.28; 2021.03.24

(33) CN

(86) PCT/CN2021/098124

(87) WO 2021/244609 2021.12.09

(71) Заявитель:

СЦИННОХАБ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД (CN)

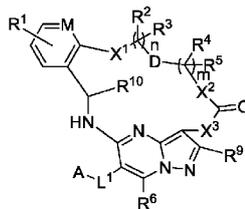
(72) Изобретатель:

Ван Цзин, Чжао Шучунь, Цзэн
Шаомэй, Ван Цзао, Вэй Сюэчжэнь,
Хуан Тинтин, Шао Тао, Чжан Сяодун,
Тан Цзюнь (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), в котором L^1 , A, X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^9 , R^{10} , m и n являются такими, как определено в настоящем описании, или его стереоизомеру, фармацевтически приемлемой соли, сольвату или таутомеру и их применению в качестве ингибиторов киназ RET, SRC и/или BTK для лечения таких заболеваний, как раковые заболевания.



A1

202293119

202293119

A1

СОЕДИНЕНИЯ С МАКРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СТРУКТУРОЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение относится к соединению и его стереоизомеру, фармацевтически приемлемой соли, сольвату или таутомеру и их применению в качестве ингибиторов киназ, таких как RET, ВТК. Более конкретно, в настоящем изобретении предложено новое соединение и его стереоизомер в качестве ингибиторов RET, SRC и/или ВТК, а также их применение для лечения заболеваний, опосредованных RET, SRC и/или ВТК.

10

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

RET (перестроенный во время трансфекции) представляет собой протоонкоген, расположенный на хромосоме 10. Белок RET, кодируемый геном *RET*, представляет собой рецепторную тирозинкиназу (RTK) на клеточной мембране в качестве члена надсемейства кадгеринов. Ген *RET* играет важную роль в развитии почечной и кишечной нервной системы на эмбриональной стадии и имеет решающее значение для гомеостаза различных тканей, включая нейроны, нейроэндокринные, гемопоэтические ткани и мужские половые клетки. В то время как классическая активация RTK требует взаимодействия лиганд-рецептор, активация RET требует взаимодействия между его лигандом (лигандом семейства нейротрофических факторов глиальной клеточной линии, GFLS) и аксессуарным рецептором (рецептором- α семейства GFLS). Полученный комплекс GFLS-GFR α связывается с внеклеточным доменом RET, что приводит к фосфорилированию внутриклеточного домена тирозинкиназы, рекрутингу соответствующих адаптерных белков, активации сигнальных каскадов, таких как пролиферация клеток, а затем активации нескольких путей. Связанные сигнальные пути включают MAPK, PI3K, JAK-STAT, PKA, PKC и т.д.

25 Существует два основных механизма канцерогенной активации RET, один из которых заключается в том, что перестройка хромосом приводит к образованию нового гибридного белка, обычно относящегося к слиянию киназного домена RET и белка, содержащего домен самодимеризации; а другой представляет собой точечную мутацию гена *RET*. Мутированный ген *RET* может кодировать белок RET с аномальной активностью, которая может вызывать аномальную передачу сигналов и различные эффекты, включая рост, выживание, инвазию, метастазирование клеток и т.д. Постоянная передача сигналов может приводить к чрезмерной пролиферации клеток и вызывать различные виды рака.

35 Перестройки RET присутствуют у 1%-2% пациентов с НМРЛ и 5%-10% пациентов с папиллярным раком щитовидной железы, а точечные мутации RET присутствуют у 60% пациентов с медуллярным раком щитовидной железы. Наиболее распространенными типами слияния RET являются KIF5B-RET и CCDC6-RET, за которыми следуют NCOA4-RET и TRIM33-RET, а также ZNF477P-RET, ERCC1-RET, HTR4-RET и CLIP1-RET.

Была продемонстрирована аномальная экспрессия и/или активность RET при различных видах рака и желудочно-кишечных расстройствах, таких как синдром раздраженного кишечника (СРК).

40 В настоящее время большинство лекарственных средств против RET представляют собой мультикиназные ингибиторы, такие как вандетаниб (преимущественно применяемый для лечения симптоматического или прогрессирующего медуллярного рака щитовидной железы, который является неоперабельным, местнораспространенным или метастатическим) и сорафениб (подходящий для лечения рака печени, рака почек, а также местнорецидивирующего или метастатического, прогрессирующего, дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к терапии радиоактивным йодом). Лекарственные средства с широким противораковым спектром могут иметь

токсические побочные эффекты. Например, наиболее частыми побочными реакциями (>20%), связанными с вандетанибом, являлись диарея, сыпь, акне, тошнота, гипертония, головная боль, утомляемость, потеря аппетита и боль в животе (листок-вкладыш в упаковке вандетаниба, FDA); наиболее частыми побочными явлениями сорафениба являлись сыпь (38%), диарея (37%), ладонно-подошвенные кожные реакции (35%) и утомляемость (33%) (листок-вкладыш в упаковке сорафениба, FDA). Селективные ингибиторы RET, селперкатиниб и пралсетиниб, были одобрены для применения при раке щитовидной железы и немелкоклеточном раке легких (листки-вкладыши в упаковках селперкатиниба и пралсетиниба, FDA). Учитывая, что не все пациенты с перестройками/мутациями RET реагируют на указанные лекарственные средства, необходимо разработать сильнодействующие ингибиторы, обладающие высокой активностью, меньшими побочными эффектами и высокой специфичностью, а также направленно воздействующие на мутации и перестройки RET.

Литература по ингибиторам RET постепенно публикуется. Например, в документе WO2019/126121 раскрыты макроциклические соединения в качестве ингибиторов киназы RET. Конкретное описание данного патента не рассматривается как часть настоящего изобретения.

После того, как антигены связываются с В-клеточным рецептором (BCR) в цитоплазматической мембране, PLCG2 фосфорилируется в нескольких специфических сайтах, а затем инициируется нисходящая передача сигналов посредством мобилизации кальция, который, в свою очередь, активирует членов семейства протеинкиназ С (PKC). Фосфорилирование PLCG2 тесно связано с адаптерным белком В-клеточного линкера BLNK, и ВТК служит платформой для нескольких сигнальных белков и участвует в сигнальных путях цитокиновых рецепторов. Кроме того, ВТК, как часть пути Toll-подобного рецептора (TLR), играет важную роль в функционировании клеток врожденной иммунной системы и адаптивного иммунитета. Зависимая от В-клеточного рецептора (BCR) индукция ВТК активирует сигнальные пути, в основном путем объединения фактора транскрипции NF-κB и ядерного фактора активированных Т-клеток (NFAT). Оба состояния опосредуются протеинкиназой С (PKC).

Киназы ВТК участвуют в трансдукции различных важных сигналов *in vivo*, и их активация оказывает важное влияние на множество клеточных процессов. Блокада ВТК может приводить к тяжелому иммунодефициту, а затем влиять на созревание В-клеток. Во время иммунных ответов ВТК модулирует пролиферацию и апоптоз В-клеток, опосредуя активацию В-клеток, а затем индуцируя экспрессию генов. Сверхэкспрессия ВТК в нормальных моноцитах человека способствует продуцированию ФНО-α, тогда как аномальная экспрессия гена ВТК снижает продуцирование ФНО-α, что позволяет активировать ВТК и, таким образом, индуцирует продуцирование провоспалительных цитокинов макрофагами. Структура и механизмы активации ВТК [4] делают ее мишенью для широкого спектра заболеваний, таких как В-клеточные злокачественные новообразования, астма, ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Ген *c-Src* является первым обнаруженным протоонкогеном. Нереперторные тирозинкиназы семейства Src присутствуют почти во всех клетках заднего рога спинного мозга, регулируют ответ клеток на внешние раздражители, регулируя различные факторы роста, цитокины, адгезию и антигенные рецепторы. Киназы семейства SRC включают SRC, LCK, HCK, FYN, YES, FGR, BLK, LYN и FRK. Киназы семейства Src представляют собой типичные модульные сигнальные белки-трансдукторы и содержат консервативные домены, включая миристоилированный N-концевой фрагмент, за которым следуют домены SH3, SH2 и тирозинкиназы, и короткий C-концевой фрагмент. Протеинтирозинкиназы (SFK) семейства Src, как важный класс нереперторных тирозинкиназ, играют важную роль в росте, дифференцировке, метастазировании и выживании клеток. В настоящее время все одобренные лекарственные средства, направленно действующие на SFK, такие как дазатиниб, босутиниб, вандетаниб и понатиниб, представляют собой мультикиназные ингибиторы.

Vtk является ключевой молекулой в передаче сигнала, связанной с В-клеточным антигенным рецептором (BCR), и ее активность регулируется Lyn и Syk. Кроме того, исследования показывают, что киназы семейства Src функционируют в качестве элемента каскада, предшествующего Vtk, и

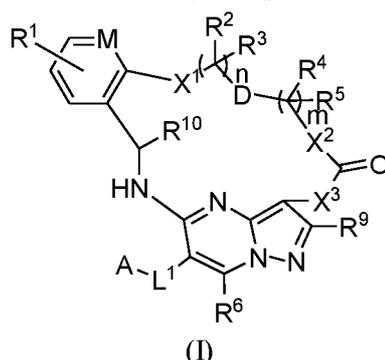
активируются посредством механизма, отличного от фосфорилирования (Ronen Gabizon, J. Med. Chem. 2020, 63, 5100-51011). Ингибиторы ВТК ингибируют В-клеточную лимфому путем подавления пролиферации, хемотаксиса и адгезии клеток, и их в основном применяют при В-клеточных злокачественных новообразованиях, таких как мантийноклеточная лимфома (МКЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ) и макроглобулинемия Вальденстрема (МВ) (IMBRUCA, Summary Review, FDA@Drugs). Механизм действия ингибиторов ВТК заключается в связывании с Cys-481 в (активном) сайте ВТК для предотвращения активации ВТК. В настоящее время в связи с наличием пациентов, резистентных к ВТК C481S, существует острая необходимость в разработке эффективных лекарственных средств для резистентных пациентов (Lian Xu, Blood, 2017, May 4; 129(18): 2519-2525).

Кроме того, ингибирование TRK имеет уникальные побочные эффекты, включая головокружение, набор лишней массы, атаксию, сенсорные нарушения и боль при приостановке или прекращении лечения. Соединения, представляющие интерес согласно настоящему изобретению, обладают низким ингибирующим действием в отношении TRK, таким образом, они способны облегчать побочные эффекты, связанные с ингибированием TRK.

Необходимы новые соединения, которые можно применять для предотвращения и/или лечения RET-, SRC- и/или ВТК-опосредованных заболеваний, таких как рак, аутоиммунные заболевания.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер:



где L^1 отсутствует или выбран из O, S, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$, C(O), водорода;

A отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-10-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и amino- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

если L^1 представляет собой водород, A отсутствует;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле, конденсированном гетероариле и прилегающий атом в кольце связаны с образованием кольца;

M выбран из N и CH;

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо отсутствует или выбран из O, S, $S(O)_2$, NH, $N(C_{1-6}$ алкила);

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила или 3-

10-членного гетероциклоалкила, где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₆ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и amino-C₁₋₆ алкила;

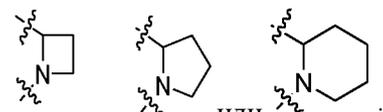
каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкоксила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и amino-C₁₋₆ алкила;

альтернативно, R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, гидроксилью, циано, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксилью, ди(C₁₋₆ алкил)amino, галоген-C₁₋₆ алкилом, гидроксил-C₁₋₆ алкилом и amino-C₁₋₆ алкилом;

альтернативно, R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, гидроксилью, циано, C₁₋₆ алкилом, C₁₋₆ алкоксилью, ди(C₁₋₆ алкил)amino, галоген-C₁₋₆ алкилом, гидроксил-C₁₋₆ алкилом и amino-C₁₋₆ алкилом;

альтернативно, R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и X²

образуют следующую структуру:



R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷ и -C(O)NR⁷R⁸; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₆ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NH(CH₂)_qR^a, -N(CH₂)_qR^aR^b, -NC(O)OR^a, -NC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и amino-C₁₋₆ алкила; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле, конденсированном гетероариле и прилегающий атом в кольце связаны с образованием кольца;

R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила, 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₆ алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, -NH(CH₂)_qR^a, -N(CH₂)_qR^aR^b, -NC(O)OR^a, -NC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкил, гидроксил-C₁₋₄ алкил и amino-C₁₋₄ алкил; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из водорода, C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, галогена и циано; предпочтительно указанный C₁₋₆ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила, C₅₋₆ арила, C₅₋₆ гетероарила и C₁₋₄ алкилсульфонила, в которых указанный C₁₋₄ алкил, C₅₋₆ арил и C₅₋₆ гетероарил могут быть замещены галогеном, amino, C₃₋₆ циклоалкилом, C₃₋₆ гетероциклоалкилом, где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O или S;

каждый из m, n и q независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;

оба L^1 и R^6 не являются водородом.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где

L^1 отсутствует или выбран из O, S, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$, C(O);

A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-7-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и amino- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила, фенила, C_{1-4} алкилсульфонила, где указанный C_{1-4} алкил может быть замещен галогеном, amino и C_{3-6} циклоалкилом;

X^1 отсутствует или выбран из O, S и S(O)₂; X^2 выбран из NH и $N(C_{1-6}$ алкила); и X^3 отсутствует или представляет собой NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) в указанном циклоалкиле представляет(ют) собой N, O; заместитель(и) представляет(ют) собой галоген, amino, гидроксил, C_{1-4} алкил и галоген- C_{1-4} алкил;

R^1 представляет собой галоген, amino, C_{1-4} алкил или галоген- C_{1-4} алкил;

каждый из R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6} алкила или галоген- C_{1-6} алкила;

R^6 выбран из водорода, amino, $-NR^7R^8$ или $-NHR^7$;

R^7 и R^8 выбраны из C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила;

R^9 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галогена и циано; предпочтительно указанный C_{1-6} алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

R^{10} выбран из водорода, C_{1-6} алкила; предпочтительно указанный C_{1-6} алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

m выбран из 0, 1 или 2;

n выбран из 0, 1 или 2;

q выбран из 0, 1 или 2.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где L^1 отсутствует или выбран из O, S, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$, C(O); предпочтительно L^1 отсутствует или представляет собой NH; более предпочтительно L^1 отсутствует.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где A отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-10-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, -

$C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и амино- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O или S.

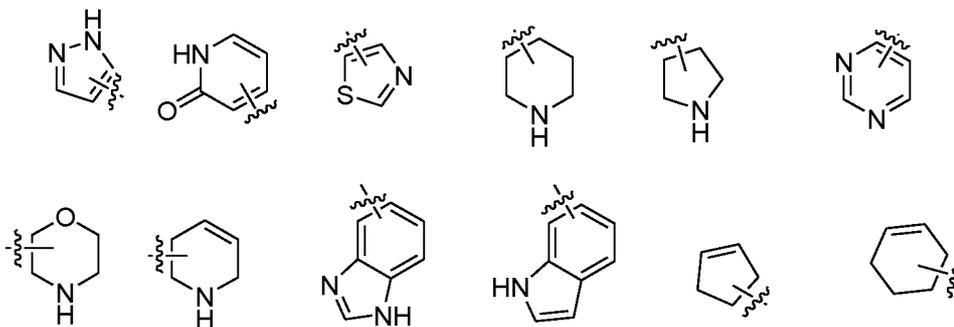
В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где А выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-7-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, амино, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и амино- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

предпочтительно А выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного 5-6-членного моногетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из галогена, амино, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и амино- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила, фенила и C_{1-4} алкилсульфонила, где указанный C_{1-4} алкил может быть замещен галогеном, амино и C_{3-6} циклоалкилом;

или

более предпочтительно А выбран из следующих замещенных или незамещенных групп: фенил, пиридил, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклопропил,



если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, амино, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и амино- C_{1-4} алкила; гетероатом(ы) в указанном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *трет*-бутила;

q выбран из 0, 1 и 2;

или

более предпочтительно А выбран из следующих замещенных или незамещенных групп: фенил, циклопентенил, циклогексенил и пиразолил; предпочтительно фенил;

если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из галогена, amino, C₁₋₄ алкила, фенокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -OR^a, -C(O)NHR^a и - (CH₂)_qC(O)NHR^a;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила;

q выбран из 1 и 2.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где, если группа А представляет собой замещенную группу, она замещена 1, 2 или 3 заместителями; предпочтительно А выбран из фенила или циклогексенила, который является монозамещенным указанными заместителями в *o*-, *m*- или *n*-положении или дизамещенным в *m*- или *n*-положении.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где М представляет собой N.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где X¹ отсутствует или выбран из O, S и S(O)₂; X² выбран из NH и N(C₁₋₆ алкила); X³ отсутствует или представляет собой NH;

предпочтительно X¹ представляет собой O; X² представляет собой NH; X³ отсутствует.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле представляет(ют) собой N, O; заместитель(и) представляет(ют) собой галоген, amino, гидроксил, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил; предпочтительно D выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклопропила, оксоциклопропила, оксоциклобутила, оксоциклопентила, азиридила, азетидинила или пирролидинила;

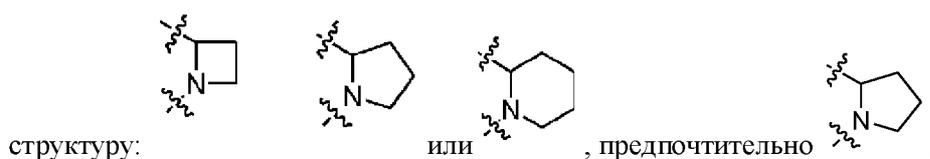
предпочтительно D отсутствует.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где R¹ находится в *m*-положении к М, и предпочтительно R¹ представляет собой галоген, amino, C₁₋₄ алкил или галоген-C₁₋₄ алкил; предпочтительно галоген и более предпочтительно F или Cl.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где каждый из R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, C₁₋₆ алкила или галоген-C₁₋₆ алкила;

предпочтительно R² выбран из водорода, C₁₋₆ алкила; и R³, R⁴ и R⁵ представляют собой водород;

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и X² образуют следующую



В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где R⁶ выбран из водорода, amino, -NR⁷R⁸ или -NHR⁷; предпочтительно R⁶ выбран из водорода и

амино;

R^7 и R^8 выбраны из C_{1-4} алкила и галоген- C_{1-4} алкила.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где R^9 выбран из водорода, C_{1-6} алкила, галоген- C_{1-6} алкила, галогена и циано; R^{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

предпочтительно R^9 представляет собой водород; R^{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила; более предпочтительно оба из R^9 и R^{10} представляют собой водород.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где m выбран из 0, 1 или 2 и предпочтительно равняется 1; n выбран из 0, 1 или 2 и предпочтительно равняется 1.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение указанной выше общей формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где

L^1 отсутствует;

A выбран из следующих замещенных или незамещенных групп: фенил, циклопентенил, циклогексенил и пиразолил;

если указанные группы являются замещенными, они замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, amino, C_{1-4} алкила, фенокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-OR^a$, $-C(O)NHR^a$ и $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила;

q выбран из 1 и 2;

M представляет собой N ;

X^1 представляет собой O ; X^2 представляет собой NH ; X^3 отсутствует;

D отсутствует;

R^1 представляет собой галоген;

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила; и R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород;

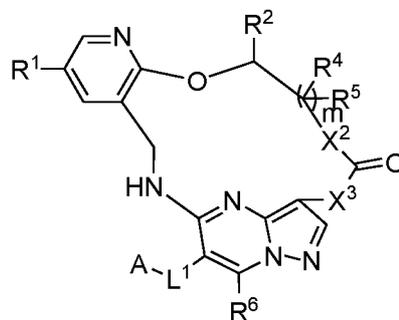
R^6 выбран из водорода и amino;

R^9 представляет собой водород;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

m равняется 1, и n равняется 1.

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), имеющее структуру формулы (Ia), или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер,

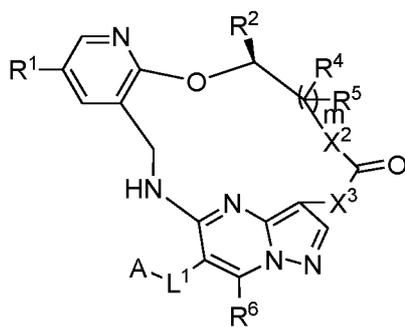


(Ia)

где L^1 , A , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 и m являются такими, как определено в любом из вариантов реализации указанной выше формулы (I).

В одном варианте реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы (I),

имеющее структуру формулы (Ib), или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, где

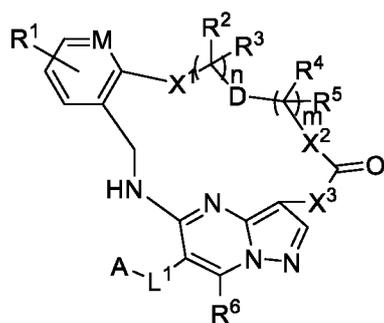


(Ib)

где R² представляет собой C₁₋₆ алкил и предпочтительно метил;

5 L¹, A, X², X³, R¹, R⁴, R⁵, R⁶, m являются такими, как определено в любом из вариантов реализации указанной выше формулы (I).

В другом аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I') или его стереоизомер,



10

(I')

где

L¹ отсутствует или выбран из O, S, NH, N(C₁₋₆ алкила), (CH₂)_nNH и водорода;

15 A отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₆ алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкил, гидроксил-C₁₋₆ алкил и amino-C₁₋₆ алкил; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O или S;

20

если L¹ представляет собой водород, A отсутствует;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

M выбран из N и CH;

25

X¹, X² и X³ независимо отсутствуют или выбраны из O, S, S(O)₂, NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, при этом гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₆ алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкил, гидроксил-C₁₋₆ алкил и amino-C₁₋₆ алкил;

30

каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, амина, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и амино- C_{1-6} алкила;

5 альтернативно, R^2 и R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, амина, гидроксидом, циано, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксидом, ди(C_{1-6} алкил)амино, галоген- C_{1-6} алкилом, гидроксил- C_{1-6} алкилом и амино- C_{1-6} алкилом;

10 альтернативно, R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, амина, гидроксидом, циано, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксидом, ди(C_{1-6} алкил)амино, галоген- C_{1-6} алкилом, гидроксил- C_{1-6} алкилом и амино- C_{1-6} алкилом;

R^6 выбран из водорода, амина, гидроксидом, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, $-NR^7R^8$, $-NHR^7$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^7$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NHR^7$ и $-C(O)NR^7R^8$; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, амина, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, $-NH(CH_2)_qR^a$, $-N(CH_2)_qR^aR^b$, $-NC(O)OR^a$, $-NC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкил, гидроксил- C_{1-6} алкил и амино- C_{1-6} алкил; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^7 и R^8 выбраны из C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила, амино- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, амина, гидроксил, циано, C_{1-6} алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, $-NH(CH_2)_qR^a$, $-N(CH_2)_qR^aR^b$, $-NC(O)OR^a$, $-NC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкил, гидроксил- C_{1-4} алкил и амино- C_{1-4} алкил; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила;

каждый из m , n и q независимо выбран из 0, 1, 2, 3, 4;

оба L^1 и R^6 не являются водородом.

35 Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I') или его стереоизомер, где:

L^1 отсутствует или выбран из O, NH, N(C_{1-6} алкила), $(CH_2)_nNH$;

40 A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-7-членного моногетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, амина, гидроксидом, циано, C_{1-4} алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и амино- C_{1-4} алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

45 альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

M представляет собой N;

X^1 , X^2 и X^3 независимо отсутствуют или выбраны из O, NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-

6-членного гетероциклоалкила, и указанный гетероатом представляет собой N, O, S; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

каждый из R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкоксила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

альтернативно, R² и R³ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкоксилем, ди(C₁₋₄ алкил)амино, галоген-C₁₋₄ алкилом, гидроксил-C₁₋₄ алкилом и amino-C₁₋₄ алкилом;

альтернативно, R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, C₁₋₄ алкилом, C₁₋₄ алкоксилем, ди(C₁₋₄ алкил)амино, галоген-C₁₋₄ алкилом, гидроксил-C₁₋₄ алкилом и amino-C₁₋₄ алкилом;

R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; альтернативно, заместитель(и) на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила, 8-10-членного конденсированного гетероарила; и заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₄ алкил, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкил, гидроксил-C₁₋₄ алкил и amino-C₁₋₄ алкил; альтернативно, заместитель(и) на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила;

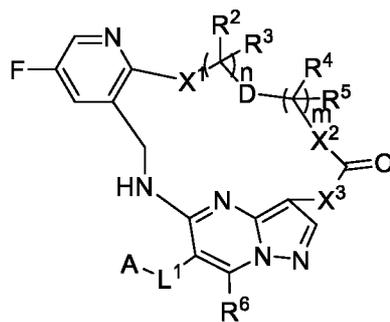
каждый из m, n и q независимо выбран из 0, 1 и 2;

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I') или его стереоизомер, где:

R¹ представляет собой галоген, amino, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил;

каждый из R², R³, R⁴, R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкоксила, ди(C₁₋₄ алкил)амино, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I') или его стереоизомер, которое имеет структуру следующей формулы (II):



(II)

где L¹ отсутствует или выбран из O, NH, N(C₁₋₆ алкила) и (CH₂)_nNH;

A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила и 5-7-членного моногетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

X¹ отсутствует или представляет собой O; X² отсутствует или представляет собой NH; X³ отсутствует или представляет собой NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и указанный гетероатом представляет собой N, O, S; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

R¹ представляет собой галоген, amino, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил;

каждый из R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкоксила, ди(C₁₋₄ алкил)amino, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-7-членного моноарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

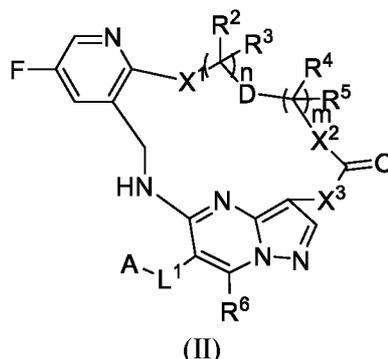
R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила, 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила;

m, n и q выбраны из 0, 1 и 2.

Кроме того, соединение формулы (I') согласно настоящему изобретению имеет структуру следующей формулы (II):



где L¹ отсутствует или выбран из O, NH, N(C₁₋₆ алкила) и (CH₂)_nNH;

A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила и 5-7-членного моногетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

X¹ отсутствует или представляет собой O; X² отсутствует или представляет собой NH; X³ отсутствует или представляет собой NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

R¹ представляет собой галоген, amino, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил;

каждый из R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбран из водорода, галогена, amino, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ алкоксила, ди(C₁₋₄ алкил)амино, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

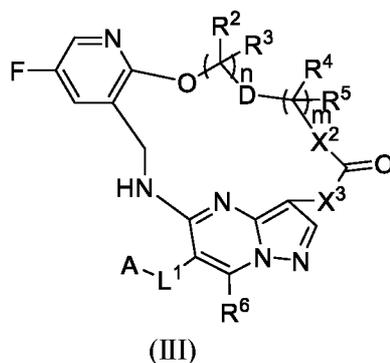
R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-7-членного моноарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷, -C(O)NR⁷R⁸; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -

$C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и amino- C_{1-4} алкила;
 альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и
 конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;
 R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила;
 5 m , n и q выбраны из 0, 1 и 2.

Кроме того, соединение формулы (I') согласно настоящему изобретению или его
 стереоизомер имеет структуру следующей формулы (III):



где каждая из переменных является такой, как определено выше.

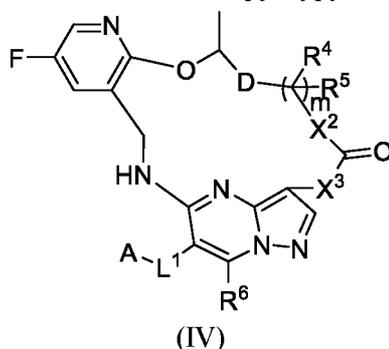
Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (III) или его
 стереоизомер, отличающееся тем, что:

А выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного
 гетероциклоалкила, 5-6-членного арила или гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена,
 15 амино, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного арилокси, 5-6-
 членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-$
 OR^a , $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4}
 алкила и amino- C_{1-4} алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S; предпочтительно
 20 указанный галоген- C_{1-4} алкил представляет собой CF_3 ;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и
 конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из
 метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *tert*-бутила.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение указанной выше формулы (I') или
 его стереоизомер, отличающееся тем, что оно имеет структуру следующей формулы (IV):



где L^1 отсутствует или выбран из O, S, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$, C(O) и водорода;

А выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного
 гетероциклоалкила, 5-6-членного арила или гетероарила; заместитель(и) представляет(ют) собой
 оксо, галоген, амино, гидроксил, циано, C_{1-4} алкил, замещенный или незамещенный 5-6-членный
 арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} гетероциклоалкил, оксо- C_{3-6}
 гетероциклоалкил, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-$

OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкил, гидроксил-C₁₋₄ алкил и amino-C₁₋₄ алкил; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

5 R⁴ и R⁵ выбраны из водорода или C₁₋₄ алкила;

каждый из X² и X³ независимо отсутствует или представляет собой NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O; заместитель(и) представляет(ют) собой галоген, amino, гидроксил, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил; предпочтительно

10 D выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклопропила, оксоциклопропила, оксоциклобутила, оксоциклопентила, азиридила, азетидинила и пирролидинила; азиридила

R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷ и -C(O)NR⁷R⁸; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила;

20 альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

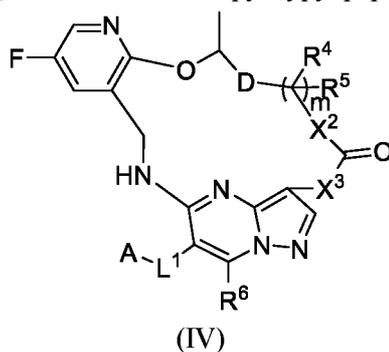
R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

30 R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила, C₅₋₆ арила, C₅₋₆ гетероарила и C₁₋₄ алкилсульфонила, где указанный C₁₋₄ алкил, C₅₋₆ арил и C₅₋₆ гетероарил может быть замещен галогеном, amino, C₃₋₆ циклоалкилом и C₃₋₆ гетероциклоалкилом, где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

m и q выбраны из 0, 1 и 2;

35 Кроме того, в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или стереоизомеры, в которых R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, бутила, изопропила, *трет*-бутила, циклопропила, метилциклопропила, циклобутила и пиридинила.

Кроме того, в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или стереоизомеры, отличающиеся тем, что они имеют структуру формулы (IV):



40

где L^1 отсутствует или выбран из O, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$;

A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 5-6-членного арила или гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и amino- C_{1-4} алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^4 и R^5 выбраны из водорода или C_{1-4} алкила;

каждый из X^2 и X^3 независимо отсутствует или представляет собой NH;

D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O; заместитель(и) представляет(ют) собой галоген, amino, гидроксил, C_{1-4} алкил и галоген- C_{1-4} алкил; предпочтительно

D выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклопропила, оксоциклопропила, оксоциклобутила, оксоциклопентила, азиридинила, азетидинила и пирролидинила;

R^6 выбран из водорода, amino, гидроксила, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, $-NR^7R^8$, $-NHR^7$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^7$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^7$, $-OR^7$, $-OC(O)OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)NHR^7$, $-C(O)NR^7R^8$; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и amino- C_{1-4} алкила;

альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^7 и R^8 выбраны из C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила, amino- C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-4} алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксил- C_{1-4} алкила и amino- C_{1-4} алкила; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *tert*-бутила.

m и q выбраны из 0, 1 и 2;

предпочтительно в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или их стереоизомеры, отличающиеся тем, что:

D отсутствует;

каждый из R^4 и R^5 независимо представляет собой водород;

X^2 представляет собой NH;

X^3 отсутствует;

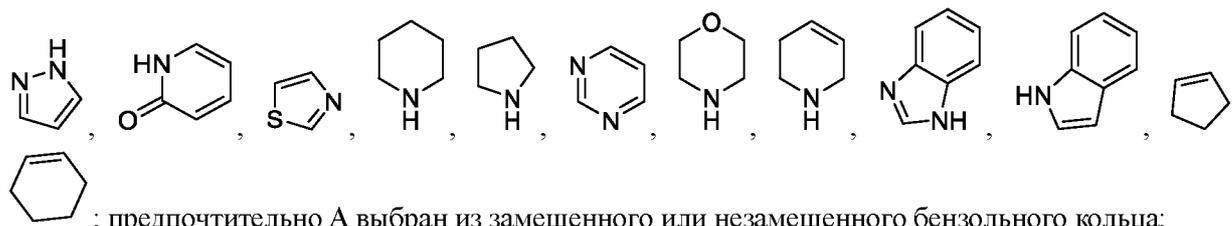
R^6 представляет собой водород;

m равняется 1.

Предпочтительно в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или их стереоизомеры, отличающиеся тем, что: L^1 отсутствует, и R^6 представляет собой amino.

Предпочтительно в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или их

стереоизомеры, отличающиеся тем, что А представляет собой замещенное или незамещенное бензольное кольцо, пиридиновое кольцо, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклопропил,



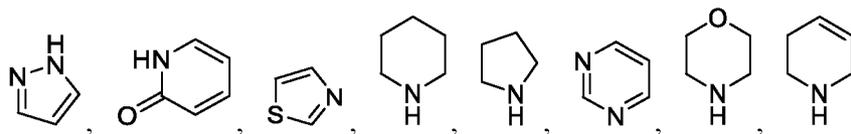
; предпочтительно А выбран из замещенного или незамещенного бензольного кольца;

5 заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₄ алкил, замещенный или незамещенный 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкил, гидроксил-C₁₋₄ алкил и amino-C₁₋₄ алкил; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

10 R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *трет*-бутила; q выбран из 0, 1 и 2.

Предпочтительно в настоящем изобретении предложены указанные выше соединения или их стереоизомеры, отличающиеся тем, что А представляет собой замещенное или незамещенное

15 бензольное кольцо, пиридиновое кольцо, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклопропил,



; предпочтительно А выбран из замещенного или незамещенного бензольного кольца;

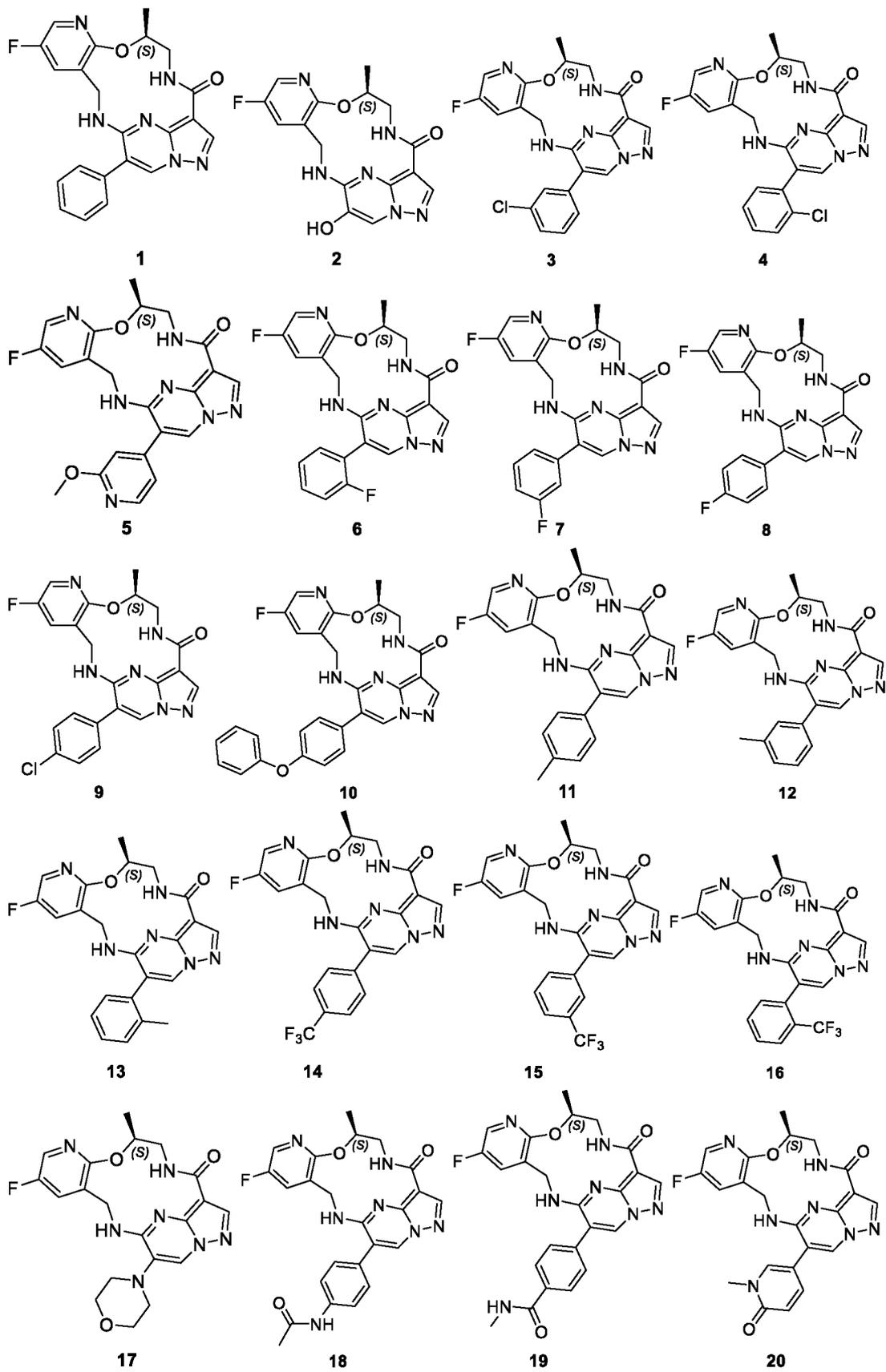
20 заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

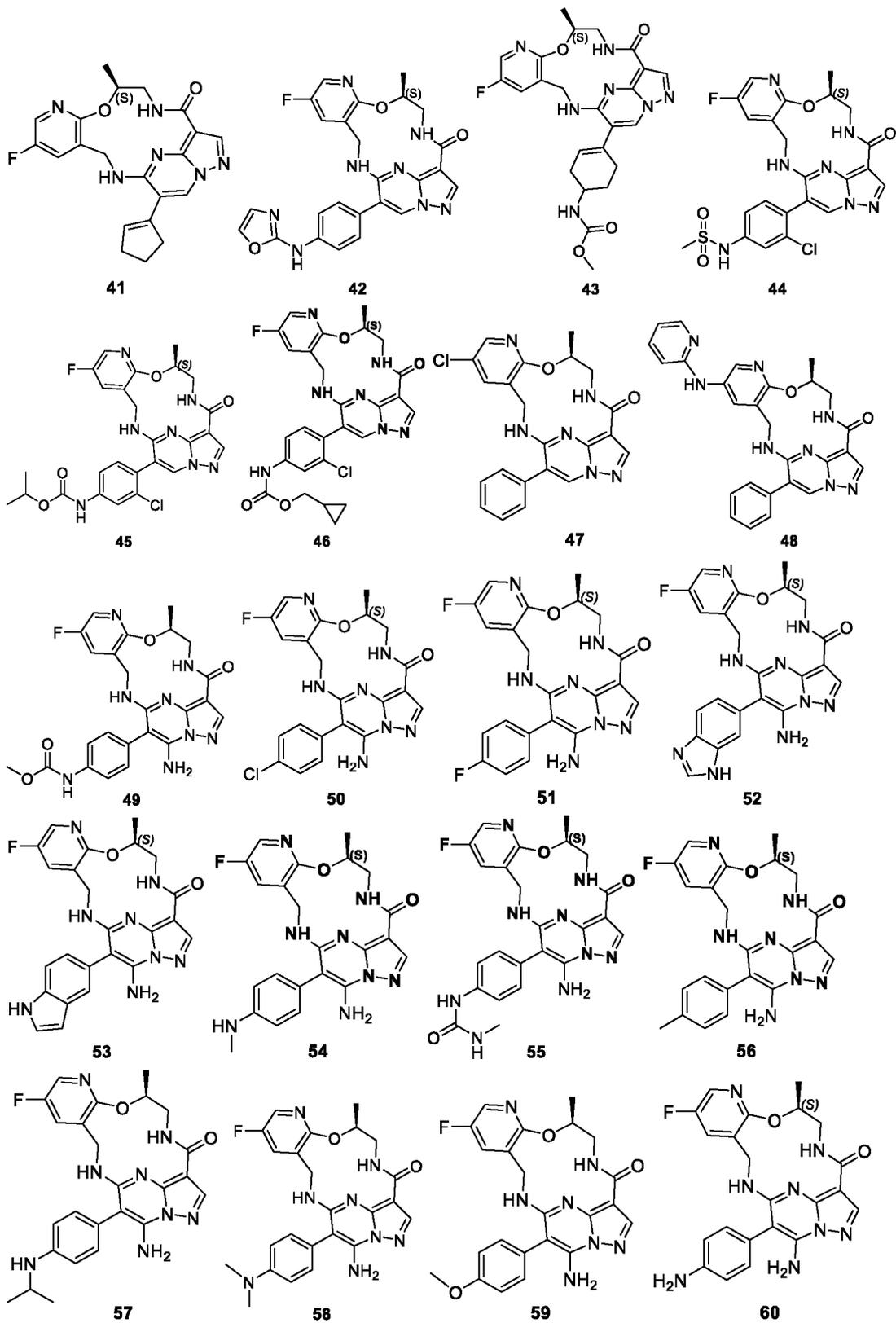
R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *трет*-бутила;

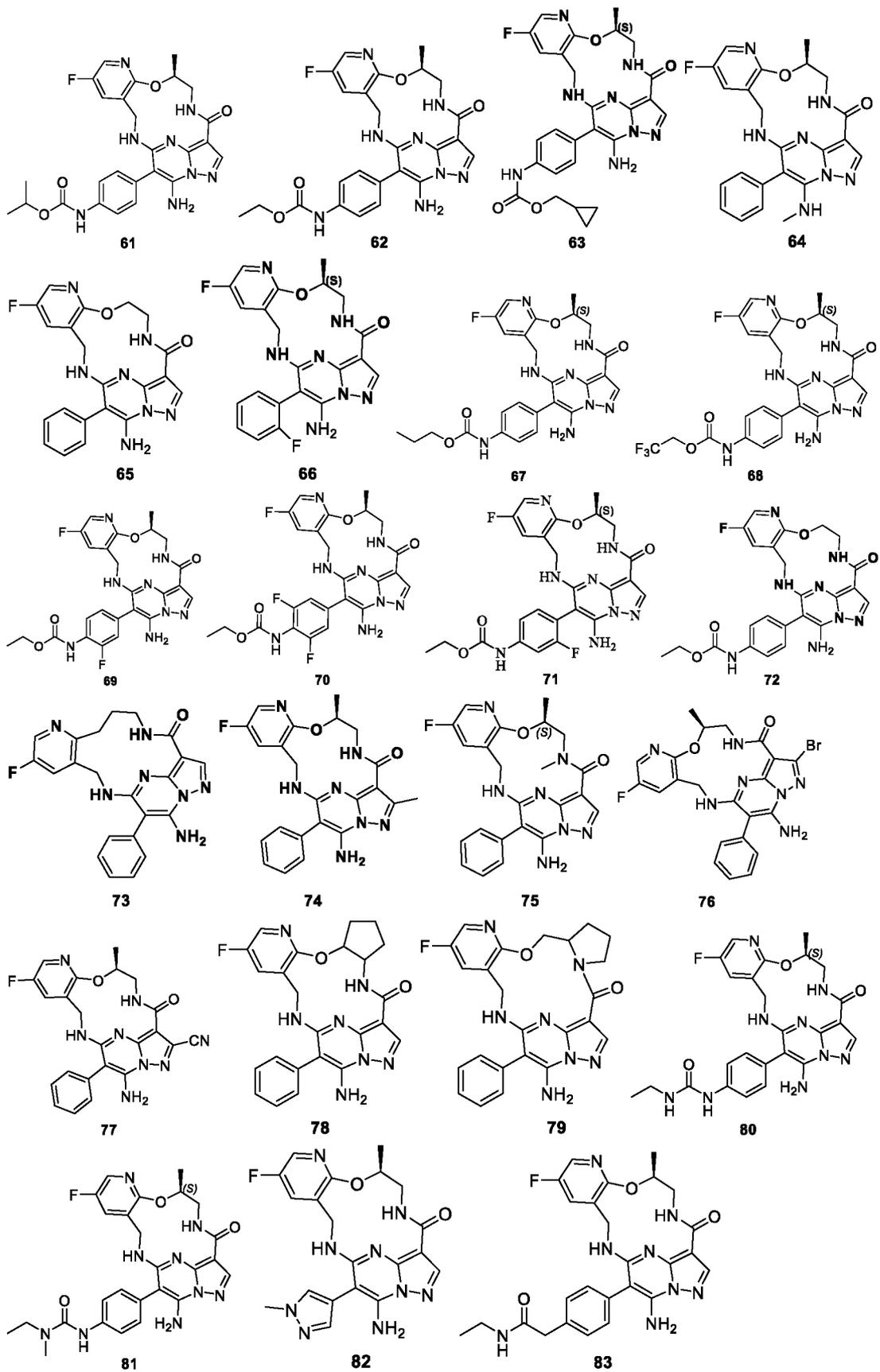
25 q выбран из 0, 1 и 2.

30 Когда предшествующие варианты реализации дополнительно определены при помощи последующих вариантов реализации, может быть дополнительно определена только часть технических отличительных признаков. Следует понимать, что неопределенные технические отличительные признаки в следующих вариантах реализации имеют те же определения, что и в предыдущих вариантах реализации.

Предпочтительно в настоящем изобретении предложены следующие соединения или их стереоизомеры:







5

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям, сольватам или таутомерам соединений общих формул или конкретных соединений, упомянутых выше.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция,

содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном конкретном аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для предотвращения или лечения заболеваний, которые вызваны генами RET, киназами RET или нарушением регуляции экспрессии, или активности, или уровней любого из них, таких как рак, ВТК-опосредованные заболевания и/или SRC-опосредованные заболевания. В одном конкретном аспекте фармацевтическая композиция может дополнительно содержать другой(ие) активный(е) компонент(ы), подходящий(е) для применения в комбинации с соединением согласно настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящего изобретения предложена фармацевтическая комбинация (или продукт на основе фармацевтической комбинации), содержащая соединение согласно настоящему изобретению и дополнительный активный агент.

В настоящем изобретении также предложено применение соединений или стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или таутомеров, как описано выше, для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, где указанные заболевания или расстройства выбраны из раковых заболеваний.

Кроме того, раковые заболевания, описанные в настоящем изобретении, представляют собой рак легких, папиллярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2А или типа 2В (MEN2А или MEN2В, соответственно), феохромоцитому, гиперплазию парашитовидной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, ганглионеврому слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рак шейки матки.

Кроме того, раковые заболевания, упомянутые в настоящем изобретении, связаны со следующими нарушениями регуляции: раковые заболевания, вызванные нарушением регуляции экспрессии, или активности, или уровня гена RET, киназы RET или любого из них. Предпочтительно указанные раковые заболевания представляют собой медуллярный рак щитовидной железы (МРЦЖ), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), а также метастатические солидные опухоли и прогрессирующие солидные опухоли с мутациями/слиянием генов RET.

В настоящем изобретении предложено применение соединений или стереоизомеров для получения лекарственного средства для лечения ВТК-опосредованных заболеваний.

Кроме того, ВТК-опосредованные заболевания, описанные в настоящем изобретении, выбраны из раковых или аутоиммунных заболеваний. Предпочтительно указанные раковые заболевания выбраны из одного или более из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза из зрелых В-клеток, хронического лимфобластного лейкоза с дефицитом 17p, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфоплазмоцитарной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточной миеломы, плазмоцитомы, интранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы и первичной экссудативной лимфомы; указанные аутоиммунные заболевания выбраны из одного или более из системной красной волчанки, ревматоидного артрита и рассеянного склероза.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение соединения или стереоизомера согласно настоящему изобретению для получения лекарственного средства для лечения SRC-опосредованных заболеваний; предпочтительно указанные SRC-опосредованные заболевания выбраны из раковых заболеваний; более предпочтительно указанные раковые заболевания выбраны из одного или более из трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы.

В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ профилактики или лечения заболеваний, вызванных генами RET, киназами RET или нарушением регуляции экспрессии, или активности, или уровней любого из них, таких как раковые заболевания, ВТК-опосредованные заболевания и/или SRC-опосредованные заболевания, у субъектов, таких как млекопитающие, особенно у людей, включающий введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, как описано в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Если не указано иное, следующие термины, применяемые в описании и пунктах формулы изобретения, имеют следующие значения.

«Алкил» относится к алифатической углеводородной группе и обозначает насыщенную углеводородную группу. Алкильный фрагмент может представлять собой линейный алкил или разветвленный алкил, например, C₁₋₆ алкил, C₁₋₄ алкил или C₁₋₃ алкил. C₁₋₆ алкил обозначает алкил, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как алкил, содержащий 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода, 4 атома углерода, 5 атомов углерода и 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, неопентил, *n*-гексил и т.д. Указанный алкил может являться незамещенным или замещенным одним или более заместителями, и заместители включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкоксил, циано, гидроксил, карбонил, карбоксил, арил, гетероарил, amino, галоген, сульфонил, сульфинил, фосфоно и т.д.

«Кольцо» относится к любой ковалентно замкнутой структуре, включая, например, углеродное кольцо (например, арил или циклоалкил), гетероцикл (например, гетероарил или гетероциклоалкил), ароматическое кольцо (например, арил или гетероарил) и неароматическое кольцо (например, циклоалкил или гетероциклоалкил). Кольца могут являться необязательно замещенными или могут являться моноциклическими или полициклическими. Типичная полициклическая система обычно состоит из двух колец или трех колец. Кольцо согласно настоящей заявке обычно содержит 1-20 кольцевых атомов, например, 1 кольцевой атом, 2 кольцевых атома, 3 кольцевых атома, 4 кольцевых атома, 5 кольцевых атомов, 6 кольцевых атомов, 7 кольцевых атомов, 8 кольцевых атомов, 9 кольцевых атомов, 10 кольцевых атомов, 11 кольцевых атомов, 12 кольцевых атомов, 13 кольцевых атомов, 14 кольцевых атомов, 15 кольцевых атомов, 16 кольцевых атомов, 17 кольцевых атомов, 18 кольцевых атомов, 19 кольцевых атомов или 20 кольцевых атомов.

«Член» представляет собой количество скелетных атомов, образующих кольцо. Типичные 5-членные кольца включают, например, циклопентил, пиррол, имидазол, тиазол, фуран, тиофен и т.д.; типичные 6-членные кольца включают, например, циклогексил, пиридин, пиран, пиразин, тиапиран, пиридазин, пиримидин, бензол и т.д. Среди них кольцо, в котором скелетные атомы включают гетероатом, называют гетероциклом; ароматические группы, содержащие гетероатомы, представляют собой гетероарилы; и неароматические группы, содержащие гетероатом(ы), представляют собой гетероциклоалкил, который включает гетероциклоалкил.

«Гетероатом» относится к атомам, отличным от углерода или водорода. Один или более гетероатомов в гетероцикле согласно настоящей заявке могут быть независимо выбраны из O, S, N, Si и P, но не ограничиваясь ими.

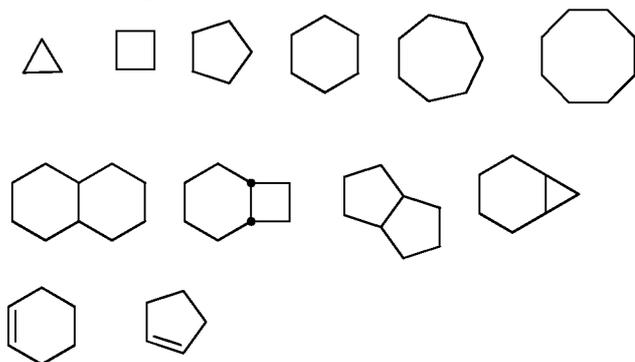
«Арил» относится к моноциклическому или конденсированному полициклическому (т.е. имеющему общую пару смежных атомов углерода) фрагменту, имеющему сопряженную π -электронную систему и от 6 до 14 атомов углерода (6-14-членный), и предпочтительно имеющему от 6 до 10 атомов, например, фенилу и нафтилу. Фенил является более предпочтительным.

Термин «гетероарил» относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов и от 5 до 14 (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 и 14) кольцевых атомов, в которой гетероатом выбран из O, S и N. Гетероарил предпочтительно является 5-10-членным и содержит от 1 до 3 гетероатомов; более предпочтительно является 5- или 6-членным и

содержит от 1 до 2 гетероатомов; предпочтительно представляет собой, например, имидазолил, фуранил, тиофенил, тиазолил, пиразолил, оксазолил, пирролил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, тиadiaзолил, пиразинил и т.д., и предпочтительно имидазолил, тиазолил, пиразолил или пиримидинил, тиазолил; более предпочтительно пиразолил, такой как 1*H*-пиразол-4-ил, или тиазолил.

5 Указанное гетероарильное кольцо может быть конденсировано с арильным, гетероциклоалкильным, циклоалкильным кольцами или другим гетероарилом и, таким образом, может образовывать конденсированный гетероарил. Конденсированный гетероарил предпочтительно представляет собой 8-10-членный конденсированный гетероарил, включая, но не ограничиваясь ими: индолил, такой как 1*H*-индол-5-ил, 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазолил, такой как 2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[d]имидазол-5-ил, или 1*H*-бензо[d]имидазолил, такой как 1*H*-бензо[d]имидазол-6-ил.

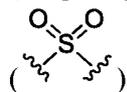
10 «Циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному (содержащему одну или более двойных связей, но ни одно кольцо не имеет полностью конъюгированной π -электронной системы) циклическому углеводородному заместителю, содержащему от 1 до 3 колец, который включает моноциклоалкил, бициклоалкил и трициклоалкил, который содержит от 3 до 20
15 кольцеобразующих атомов углерода, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода (т.е. от 3 до 10-членный циклоалкил, также известный как C₃-C₁₀ циклоалкил), например, от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 7 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода и от 5 до 6 атомов углерода. Предпочтительно циклоалкил выбран из моноциклоалкила, полученного из следующих колец:



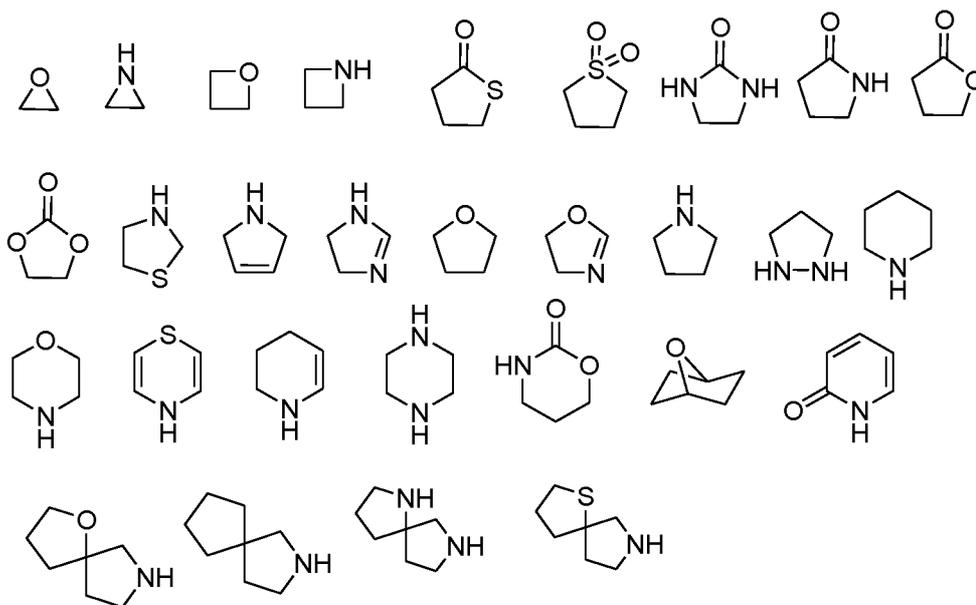
20 , предпочтительно циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил или циклогексенил.

Следует понимать, что в соответствии со структурой или контекстом, если циклоалкил связан с двумя группами, например, если группа D представляет собой циклоалкил, циклоалкил представляет собой двухвалентную группу, т.е. имеет два участка соединения. В указанном случае его также можно называть циклоалкиленом. Примеры предпочтительного циклоалкилена включают, но не ограничиваются ими, моноциклические структуры, такие как циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен (такой как циклопентан-1,2-диил, циклопентан-1,3-диил), циклогексилен (такой как циклогексан-1,2-диил, циклогексан-1,3-диил, циклогексан-1,4-диил), циклогептилен, циклооктилен и т.д.

30 Термины «гетероциклоалкил» и «циклический гетероалкил» можно использовать взаимозаменяемо, и они относятся к насыщенному неароматическому одиночному кольцу, конденсированному кольцу, мостиковому кольцу и спиро-кольцу, содержащему один или более (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, где гетероатом может представлять собой N, O, S или SO₂

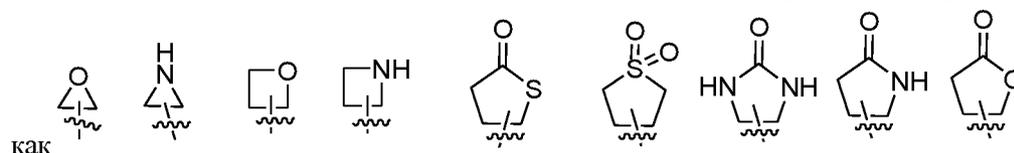


35) и предпочтительно N, O и/или S. Гетероциклоалкил может представлять собой 3-10-членную моноциклическую, или бициклическую, или трициклическую группу (например, 3-членную, 4-членную, 5-членную, 6-членную, 7-членную, 8-членную, 9-членную или 10-членную, т.е. содержащую 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 кольцевых атомов). Типичный гетероциклоалкил включает, но не ограничивается ими, одновалентные группы, полученные из следующих колец:



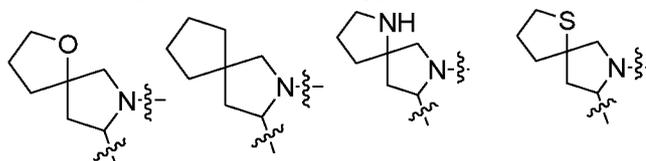
Указанные

гетероциклоалкилы также можно выражать в общепринятой структурной форме, такой



как

- 5 Следует понимать, что в соответствии со структурой или контекстом, когда гетероциклоалкил связан с двумя группами, гетероциклоалкил представляет собой двухвалентную группу, т.е. имеющую два участка соединения. В указанном случае его также можно называть гетероциклоалкиленом. Примеры гетероциклоалкилена включают, но не ограничиваются ими, двухвалентные группы, полученные из указанных выше групп, такие как



- 10 «Оксо» означает, что водород на атоме углерода заменен на =O.
 «Галоген» или «гало-» относится к фтору, хлору, бромю или йоду.
 «Галогеналкил» означает, что по меньшей мере один водород в алкиле заменен на галоген, например, CF₃.

- 15 «Замещенный» относится к одному или более атомам водорода в группе, где предпочтительно до 5 атомов водорода (например, 1, 2, 3, 4 и 5 атомов водорода) и более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода могут быть независимо заменены на соответствующее количество заместителей. Понятно, что заместители находятся только в своих возможных химических положениях. Специалисты в данной области техники без излишних усилий способны определить (при помощи эксперимента или теории) возможные или невозможные заместители. Например, аминогруппы или гидроксильные группы со свободным водородом могут являться нестабильными при связывании с атомом углерода ненасыщенных (например, олефиновых) связей.

«Ингибитор» относится к агенту, который способен снижать активность фермента.

«Необязательно» означает, что событие или условие, описанные далее, могут произойти или не произойти, и описание включает случаи, когда событие или условие происходят или не происходят.

- 25 Термин «замещенный или незамещенный», применяемый в настоящем документе, относится к любой группе, которая является монозамещенной или мультзамещенной указанным заместителем в

той степени, в которой такое монозамещение или мультизамещение (включая мультизамещение в одном и том же фрагменте) является химически допустимым. Каждый заместитель может находиться в любом доступном положении в группе и может быть соединен по любому доступному атому в заместителе. «Любое доступное положение» относится к любому положению в группе, которое

5 может являться доступным при помощи химического способа, известного в данной области техники или описанного в настоящем документе, и не приводит к образованию чрезмерно нестабильных молекул. При наличии двух или более заместителей в любой группе каждый заместитель определяется независимо от любого другого заместителя, и, таким образом, заместители могут являться одинаковыми или могут различаться.

10 «Стереоизомер», описанный в настоящем изобретении, означает, что, если соединение согласно настоящему изобретению содержит один или более центров асимметрии, оно может существовать в форме рацемата и рацемической смеси, одного энантиомера, диастереомерной смеси и одного диастереомера. Соединение согласно настоящему изобретению может иметь центр асимметрии и, таким образом, приводить к существованию двух оптических изомеров. Объем настоящего

15 изобретения включает все возможные оптические изомеры и их смеси. Если соединение согласно настоящему изобретению содержит олефиновую двойную связь, объем настоящего изобретения включает *цис*-изомеры и *транс*-изомеры, если не указано иное. Соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в форме таутомеров (одного из изомеров функциональной группы), которые имеют различные участки присоединения водорода вследствие сдвига одной или более

20 двойных связей. Например, кетон и его енольная форма представляют собой кето-енольные таутомеры. Каждый таутомер и их смесь входят в объем настоящего изобретения. Для всех соединений в объем настоящего изобретения входят энантиомеры, диастереомеры, рацематы, мезомеры, *цис*- и *транс*-изомеры, таутомеры, геометрические изомеры, эпимеры и их смеси.

25 Термин «соединение согласно настоящему изобретению», применяемый в настоящем документе, предназначен для охвата соединений общей формулы (I), как определено в настоящем документе, или любых предпочтительных или конкретных их вариантов реализации (включая соединения формулы (I'), (Ia), (Ib), (II), (III), (IV) и т.д., а также соединения, приведенные в примерах) и их стереоизомеров, фармацевтически приемлемых солей, таутомеров или сольватов.

30 Термин «фармацевтически приемлемый», применяемый в настоящем документе, относится к химическим соединениям и композициям, которые одобрены или могут быть одобрены соответствующими органами различных стран или перечислены в общепризнанной фармакопее для животных и более конкретно для людей, или которые не будут вызывать побочных, аллергических или других нежелательных реакций при введении в соответствующих количествах животным, таким как люди.

35 Применяемый в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемая соль» обозначает соль соединения согласно настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и обладает желаемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными и могут представлять собой соли присоединения неорганической кислоты или соли присоединения органической кислоты и соли присоединения щелочи.

40 Применяемый в настоящем документе термин «субъект» включает человека или животных, отличных от людей. Примеры субъектов-людей включают субъектов-людей с заболеваниями (такими как заболевания, описанные в настоящем документе) (называемых пациентами) или здоровых субъектов. В настоящем изобретении «животные, отличные от людей» включают всех позвоночных, таких как не млекопитающие (такие как птицы, земноводные, рептилии) и млекопитающие, такие как

45 приматы, отличные от людей, домашние животные и/или одомашненные животные (такие как овцы, собаки, кошки, коровы, свиньи и т.д.).

«Фармацевтическая композиция», описанная в настоящем изобретении, относится к композиции, содержащей одно или более соединений формулы (I) или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей или сольватов, а также носители или вспомогательные вещества,

общеизвестные в данной области техники для доставки биоактивных соединений к организмы (например, людям).

Применяемый в настоящем документе термин «фармацевтическая комбинация» означает, что соединения согласно настоящему изобретению, можно применять в комбинации с другими активными агентами для целей настоящего изобретения. Указанные другие активные агенты могут представлять собой одно или более дополнительных соединений согласно настоящему изобретению, или могут представлять собой второе или дополнительное (например, третье) соединение, которое совместимо с соединением согласно настоящему изобретению (т.е. они не могут неблагоприятно влиять друг на друга) или обладает комплементарной активностью. Указанный тип активных агентов соответствующим образом комбинируют в количестве, требуемом для достижения желаемой цели. Указанные другие активные агенты можно вводить вместе с соединением согласно настоящему изобретению в одной фармацевтической композиции, или указанные другие активные агенты и соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно в различных дискретных формах. При раздельном введении его можно проводить одновременно или последовательно. Указанное последовательное введение можно проводить непосредственно друг за другом или при разнесении по времени.

Следует понимать, что структура соединения, группа и т.д. согласно настоящему изобретению соответствуют правилам химической валентности. Соединительные связи некоторых групп или структур опускаются при написании. Например, в некоторых случаях указано, что М в формуле I выбран из N. Исходя из структуры общей формулы, известно, что М представляет собой =N-. Специалистам в данной области техники понятно, что «М выбран из N» или «М выбран из =N-». Кроме того, X¹ в формуле I выбран из NH. Исходя из структуры общей формулы, известно, что X¹ представляет собой -NH-. Другие группы могут быть поняты и интерпретированы аналогичным образом.

Понятно, что на основании указанного выше содержания настоящего изобретения, в соответствии с общепринятыми техническими знаниями и обычными значениями в данной области техники, можно также осуществлять другие различные модификации, вариации или изменения, без отступления от указанных выше основных технических сущностей.

ПОЛЕЗНЫЕ ЭФФЕКТЫ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложен класс соединений, характеризующиеся структурами общей формулы (I). В исследованиях было обнаружено, что такие соединения могут эффективно ингибировать активность киназ (дикого типа или мутантного типа), таких как RET, SRC и/или BTK, таким образом обеспечивая предотвращение или лечение заболеваний, связанных с киназами (такими как RET, SRC и/или BTK).

Соединения согласно настоящему изобретению имеют следующие полезные эффекты:
высокая ингибирующая активность киназ RET, SRC и/или BTK; анализ предпочтительных соединений согласно настоящему изобретению показал, что значения IC₅₀ находятся в диапазоне от 0,1 нМ до 1 мкМ и предпочтительно в диапазоне от 0,1 нМ до 0,1 мкМ; и/или

высокая активность в отношении мутантных RET, SRC и/или BTK, благодаря чему их можно применять для лечения родственных заболеваний с устойчивостью к лекарственным средствам вследствие мутаций; и/или

высокая селективность в отношении киназ, благодаря чему ослабляются побочные эффекты. Например, соединение согласно настоящему изобретению обладает низким ингибирующим действием в отношении TRK и поэтому способно ослаблять связанные с ним побочные эффекты.

На основе указанных выше полезных эффектов соединения согласно настоящему изобретению в настоящем изобретении также предложены технические решения в следующих аспектах.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И ЕЕ ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получать при помощи способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как способы, которые опубликованы в Remington's Pharmaceutical Sciences, the 20th edition. Например, указанную выше фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно получать путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Получение может дополнительно включать стадию смешивания одного или более других активных компонентов с соединением согласно настоящему изобретению и одним или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

Выбор вспомогательных веществ, включенных в конкретную композицию, зависит от ряда факторов, таких как способ введения и форма предложенной композиции. Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны в таких публикациях, как Ansel, Howard C., *et al.*, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004, включая, например, адъюванты, разбавители (такие как глюкоза, лактоза или маннит), носители, регуляторы рН, буферы, подсластители, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, увлажняющие агенты, смазывающие вещества, эмульгаторы, суспендирующие агенты, консерванты, антиоксиданты, замутняющие агенты, глиданты, технологические добавки, красители, ароматизаторы, вкусовые добавки и другие известные добавки.

Фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вводить стандартным способом. Например, подходящие способы введения включают пероральное, внутривенное, ректальное, парентеральное, местное, чрескожное, глазное, назальное, трансбуккальное или легочное (ингаляционное) введение, причем парентеральная инфузия включает внутримышечное, внутривенное, артериальное, внутривенное или подкожное введение. Для указанных целей соединения согласно настоящему изобретению можно получать в виде таблеток, капсул, сиропов, порошков, гранул, водных или масляных растворов или суспензий, (липидных) эмульсий, диспергируемых порошков, суппозиториях, мазей, кремов, капель, аэрозолей, препаратов из сухого порошка и стерильных водных или масляных растворов или суспензий для инъекций при помощи способов, известных в данной области техники.

Профилактическая или терапевтическая доза соединения согласно настоящему изобретению варьируется в зависимости от ряда факторов, включая субъекты, подлежащие лечению, тяжесть заболеваний или расстройств, скорость введения, выведение соединения и мнение врача. В целом, эффективная доза составляет примерно 0,0001-5000 мг/кг массы тела в день, например, примерно 0,01-1000 мг/кг/день (однократное или многократное введение). Для человека массой 70 кг эффективная доза составляет от примерно 0,007 мг/день до примерно 7000 мг/день, например, от примерно 0,7 мг/день до примерно 1500 мг/день, суммарно. В соответствии со способом введения содержание или количество соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции может составлять примерно 0,01-1000 мг, подходяще 0,1-500 мг, предпочтительно 0,5-300 мг, более предпочтительно 1-150 мг, особенно предпочтительно 1-50 мг, например, 1,5 мг, 2 мг, 4 мг, 10 мг, 25 мг и т.д.; соответственно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит соединения согласно настоящему изобретению в количестве 0,05-99% масс./масс. (массовых процентов), например, 0,05-80% масс./масс., например, 0,10-70% масс./масс., например, 0,10-50% масс./масс., и все массовые проценты приведены в расчете на общую массу композиции. Следует понимать, что в некоторых случаях может требоваться применение доз, превышающих указанные пределы.

Приведенное выше содержание настоящего изобретения дополнительно проиллюстрировано следующими конкретными примерами. Тем не менее, не следует считать, что объем приведенного выше настоящего изобретения ограничивается только следующими примерами. Все способы, реализованные на основе указанного выше содержания настоящего изобретения, включены в объем

настоящего изобретения.

Следует понимать, что при наличии какого-либо расхождения между химическим названием и химической структурой соединения согласно настоящему изобретению, в целом, структура имеет преимущественную силу, если только из контекста не следует, что название соединения является

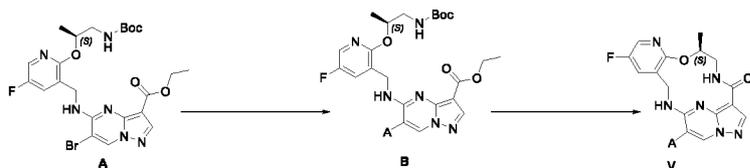
5
ПРИМЕРЫ

Для дополнительной иллюстрации настоящего изобретения ниже в сочетании с примерами подробно описаны активное соединение, предложенное в настоящем изобретении, которое применяют для ингибирования RET, а также способ его получения и применения.

- 10 Следующие сокращения имеют следующие значения:
(Voc)₂O представляет собой *трет*-бутилдикарбонат;
 Cs_2CO_3 представляет собой карбонат цезия;
DMAP представляет собой 4-диметиламинопиридин;
 K_2CO_3 представляет собой карбонат калия;
15 NaHCO_3 представляет собой бикарбонат натрия;
DMFA представляет собой N,N-диметилформамид;
DMSO представляет собой диметилсульфоксид;
DXM представляет собой дихлорметан;
EtOH представляет собой этанол;
20 TGF представляет собой тетрагидрофуран;
TEA представляет собой триэтиламин;
DIPEA представляет собой N,N-диизопропилэтиламин;
DIAD представляет собой диизопропилазодиформат;
 PPh_3 представляет собой трифенилфосфин;
25 LiOH представляет собой гидроксид лития;
HCl представляет собой хлористый водород;
 POCl_3 представляет собой оксихлорид фосфора;
 PCl_5 представляет собой пентахлорид фосфора;
FDPP представляет собой пентафторфенилдифенилфосфат;
30 Xphos Pd G3 представляет собой метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II);
Xphos Pd G2 представляет собой хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II);
 K_3PO_4 представляет собой безводный фосфат калия;
35 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ представляет собой трис(добензилиденацетон)дипалладий (0);
 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ представляет собой тетракис(трифенилфосфин)палладий;
t-BuXphos представляет собой 2-ди-*трет*-бутилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил;
Xphos представляет собой 2-дициклогексилфосфино-2,4,6-триизопропилбифенил.

40 В настоящем патенте также предложены способы получения указанных выше соединений. Способы получения согласно настоящему изобретению в основном основаны на способе получения, описанном в химической литературе, или родственных способах получения, осуществляемых с применением коммерчески доступных химических реагентов в качестве исходных веществ.

45 **Способ 1:**



Стадия 1:

(1) Если заместитель А в соединении В представляет собой гидроксил, конечный продукт V можно получать только посредством стадии 2;

5 (2) Если А в соединении В представляет собой арил или гетероарил, соединение А вступает в реакцию с бороновой кислотой или боронатом в присутствии Xphos Pd G3, Xphos и K_3PO_4 при $80^\circ C$ с получением соединения В;

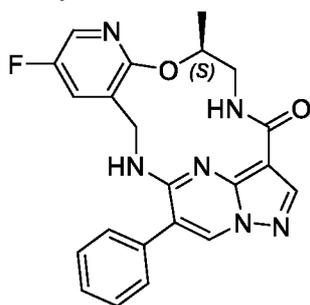
10 (3) Если заместитель А в соединении В представляет собой ариламин, гетероариламин, соединение А вступает в реакцию с соответствующими аминами в присутствии $Pd_2(dba)_3$, t-BuXphos, K_2CO_3 и *трет*-бутилового спирта при $80^\circ C$ с получением соединения В;

(4) Если заместитель А в соединении В представляет собой алифатический амин, соединение А вступает в реакцию с соответствующими аминами в присутствии Cs_2CO_3 при $130^\circ C$ в микроволновом реакторе с получением соединения В;

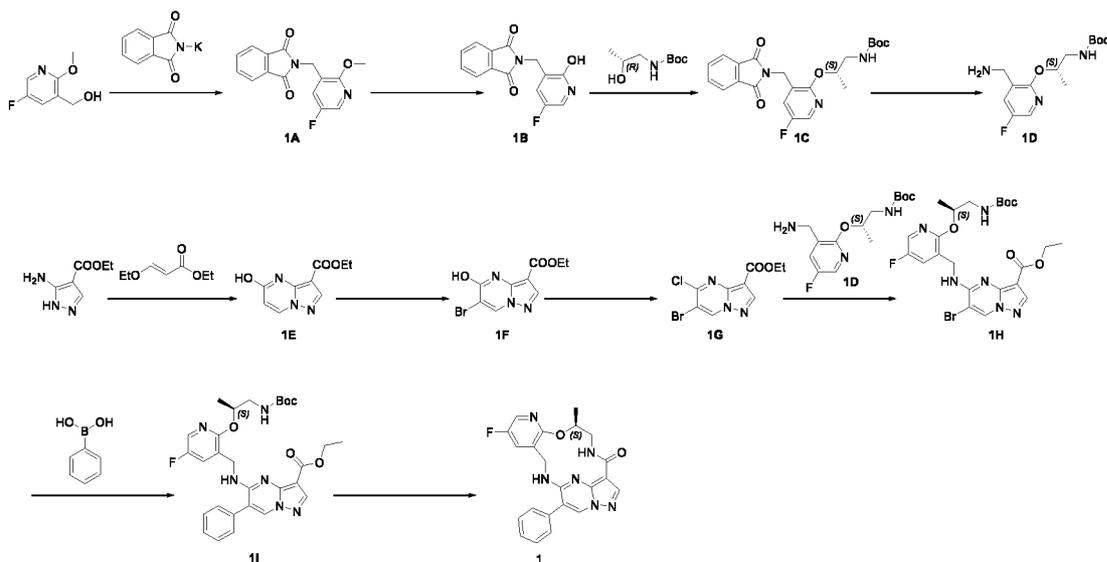
Стадия 2:

15 Соединение В растворяли в смешанном растворителе метанола и тетрагидрофурана, к которому затем добавляли водный раствор LiOH и смесь подвергали реакции гидролиза при $60^\circ C$. После завершения реакции значение pH реакционного раствора доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты, а затем органическую фазу три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 20 концентрировали досуха. Затем добавляли раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане для удаления защитной группы. Реакционную систему концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA и FDPP для проведения реакции замыкания кольца и получения соединения V.

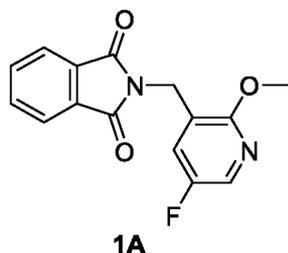
25 **Пример 1:** Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фенил- 5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (соединение 1) являлись следующими:



1



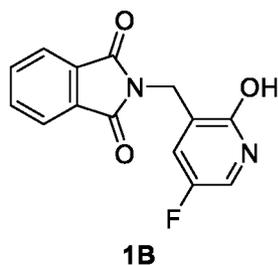
Стадия 1: Получение 2-((5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 1A)



- 5 В защитной атмосфере аргона (5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)метанол (3,14 г, 20 ммоль) и триэтиламин (2,83 г, 28 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл) в 250 мл одnogорлой бутылке, в которую по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (2,4 г, 21 ммоль) при 0°C, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду для гашения реакции, а затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно
- 10 промывали водой и насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА (50 мл), а затем добавляли фталимид калия (5,55 г, 30 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, реакцию гасили путем добавления воды, после чего реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над безводным
- 15 сульфатом натрия, фильтровали, а затем концентрировали с получением **соединения 1A**.

МС (ИЭР) m/z 287,0 (M+H)⁺

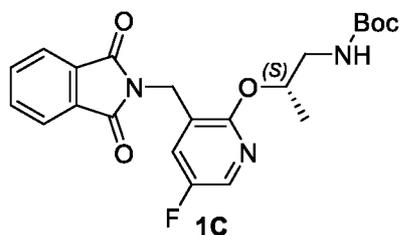
Стадия 2: Получение 2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (соединение 1B)



- 20 2-((5-Фтор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (2 г, 6,99 ммоль) растворяли в 30 мл этанола, добавляли 4 н. раствор HCl в диоксане (50 мл, 209,7 ммоль), а затем смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и к остатку добавляли небольшое количество воды. Полученную смесь фильтровали и полученное

твердое вещество промывали водой и сушили в вакууме. Наконец, получали **соединение 1B**.
МС (ИЭР) m/z 273,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: Получение *трет*-бутил- (S)-2-(((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)карбамата (**соединение 1C**)



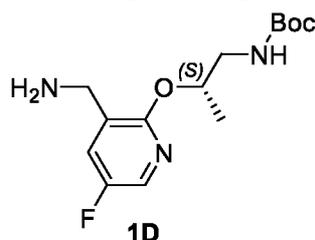
5

В защитной атмосфере аргона 2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (600 мг, 2,21 ммоль), *трет*-бутил-(R)-(2-гидроксипропил)карбамат (772 мг, 4,41 ммоль) и PPh₃ (1,16 г, 4,41 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл), а затем по каплям добавляли DIAD (891 мг, 4,41 ммоль) при 0°C. Смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали досуха и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 1C**.

10

МС (ИЭР) m/z 430,2 (M+H)⁺.

Стадия 4: Получение *трет*-бутил- (S)-2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)карбамата (**соединение 1D**)



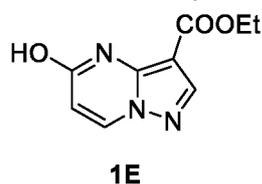
15

Трет-бутил-(S)-2-((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)карбамат (0,9 г, 2,10 ммоль), полученный на предыдущей стадии, растворяли в 50 мл этанола, а затем добавляли гидразин-гидрат (0,262 г, 4,20 ммоль, 80%) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, фильтрат собирали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке Flash C-18 с получением **соединения 1D**.

20

МС (ИЭР) m/z 300,2 (M+H)⁺.

Стадия 5: Получение этил-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 1E**)



1E

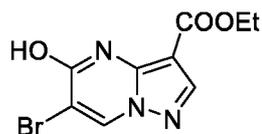
Этил-5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилат (10 г, 64,4 ммоль) растворяли в ДМФА (200 мл), добавляли K₃PO₄ (20,5 г, 98,2 ммоль) при комнатной температуре и после перемешивания реакционной смеси в течение 0,5 часа добавляли этил-(E)-3-этоксикарилат (11,1 г, 77,3 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в 500 мл воды, а затем три раза экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 1E**.

30

МС (ИЭР) m/z 208,2 (M+H)⁺

Стадия 6: Получение этил-5-гидрокси-6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение**

1F)

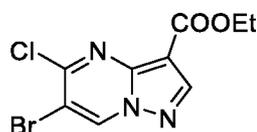


1F

Этил-5-гидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (10,0 г, 47,8 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (100 мл) и по каплям медленно добавляли бром (7,64 г, 47,8 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 180°C и оставляли реагировать при указанной температуре в течение 6 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду для гашения реакции. После перемешивания полученного раствора в течение получаса получали белые твердые вещества, которые затем фильтровали и три раза промывали водой с получением **соединения 1F**.

МС (ИЭР) m/z 287,1 (M+H)⁺

Стадия 7: Получение этил-5-хлор-6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 1G**)

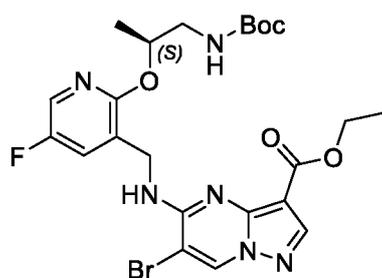


1G

Этил-5-гидрокси-6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (2,86 г, 10,0 ммоль) растворяли в POCl₃ (50 мл), а затем добавляли PCl₅ (2,5 г, 12,0 ммоль) и реакционную систему перемешивали в течение 16 ч при 110°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали **соединение 1G** при помощи выделения и очистки путем колоночной хроматографии.

МС (ИЭР) m/z 305,6 (M+H)⁺

Стадия 8: Получение этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-(*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 1H**)

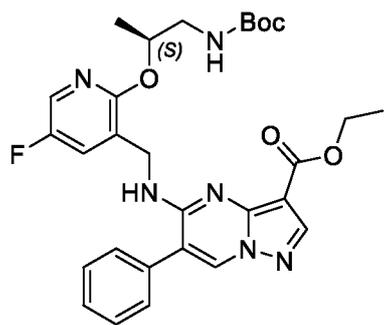


1H

Этил-5-хлор-6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (6,1 г, 20,0 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл), а затем добавляли *tert*-бутил-(S)-(2-((3-аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)карбамат (6,0 г, 20,0 ммоль) и DIPEA (5,1 г, 40,0 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 60°C, перемешивали в течение 3 ч и концентрировали для удаления этанола. Затем к остатку добавляли воду. Затем полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт отделяли и очищали на хроматографической колонке с получением **соединения 1H**.

МС (ИЭР) m/z 568,4 (M+H)⁺

Стадия 9: Получение этил-(S)-6-фенил-5-(((2-((1-(*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 1I**)

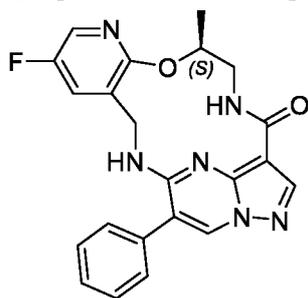


11

В защитной атмосфере аргона этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (567 мг, 1,0 ммоль), фенолбороновую кислоту (147 мг, 1,2 ммоль), Xphos Pd G3 (90 мг, 0,1 ммоль), Xphos (112 мг, 0,2 ммоль) и K_3PO_4 (636 мг, 3,0 ммоль) растворяли в 16,0 мл смеси 1,4-диоксан/вода (3:1), а затем реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в воду и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали на хроматографической колонке с получением соединения 11.

МС (ИЭР) m/z 565,6 (M+H)⁺

Стадия 10: Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 1)



1

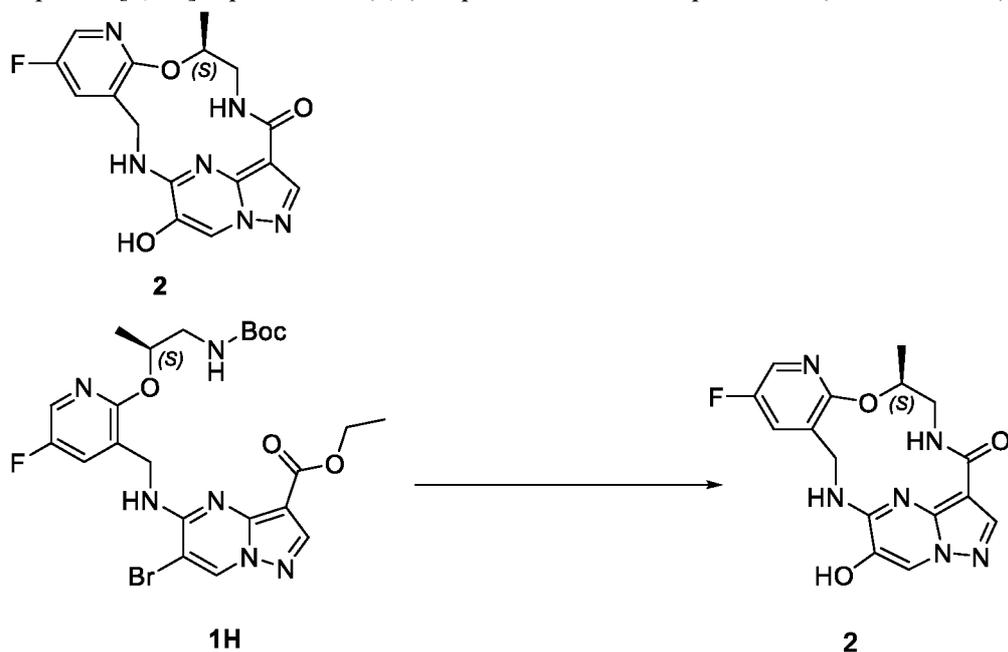
Этил-(S)-6-фенил-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (338 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли остаток путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения 1 из примера 1.

МС (ИЭР) m/z 419,4 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,70–9,54 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 11,3 Гц, 2H), 8,03 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,62–7,50 (m, 5H), 5,18–4,83 (m, 2H), 4,17–3,92 (m, 2H), 3,14 (m,

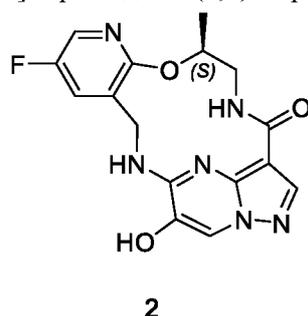
1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 2: Стадия получения (S,1^{3E},1^{4E})-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-гидрокси-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 2**) представлена ниже.



5

Стадия 1: Получение (S,1^{3E},1^{4E})-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-гидрокси-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 2**)



10

Этил-(S)-6-*o*-трифторметилфенил-5-(((2-(((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (340 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане, а затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, выпаривали при пониженном давлении для удаления растворителя и добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли остаток путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 2** из примера 2.

15

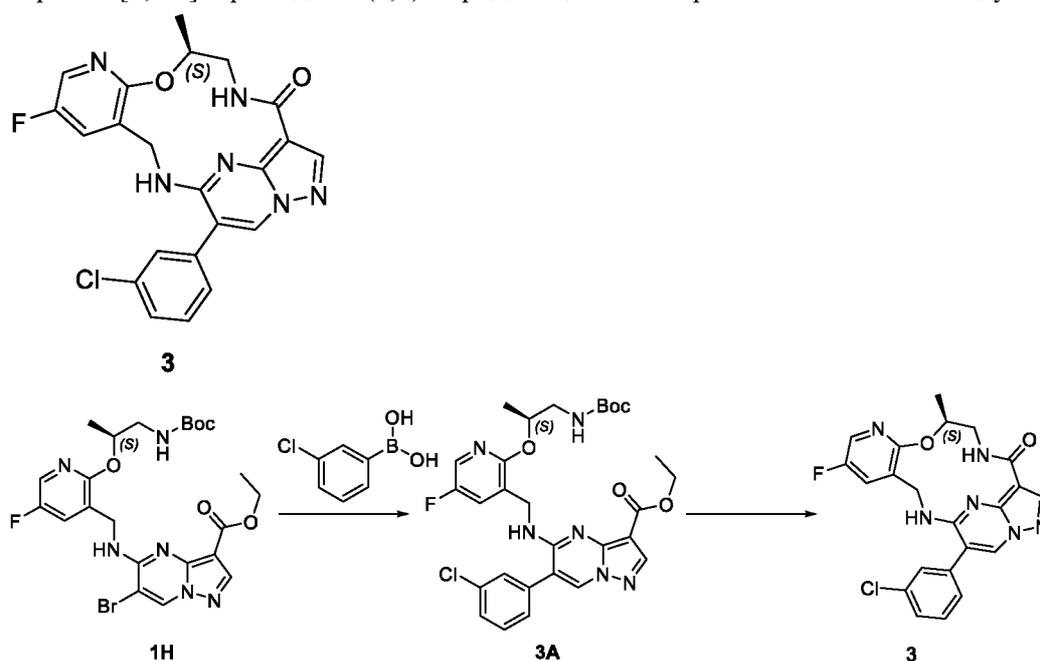
20

МС (ИЭР) m/z 359,3 (M+H)⁺.

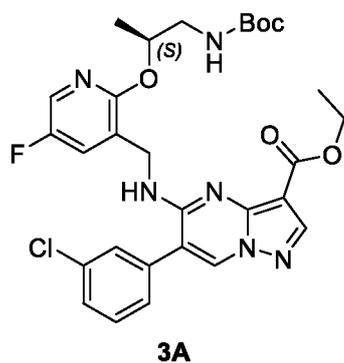
25

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,83–9,68 (m, 1H), 8,65 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 8,10–7,98 (m, 2H), 7,93–7,76 (m, 2H), 5,10–4,89 (m, 2H), 4,14–3,92 (m, 2H), 3,40 (dd, $J = 10,7, 8,8$ Гц, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 3: Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-9-она являлись следующими:



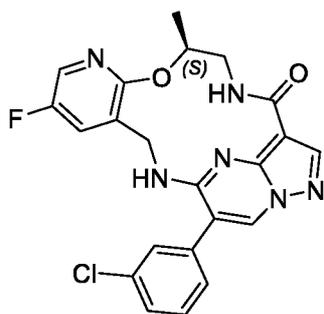
- 5 **Стадия 1:** Получение этил-(S)-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-(3-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 3A)



- В защитной атмосфере аргона этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (100 мг, 0,18 ммоль), (3-хлорфенил)бороновую кислоту (35,8 мг, 0,23 ммоль), Xphos Pd G3 (15 мг, 0,018 ммоль), Xphos (17 мг, 0,035 ммоль), K₃PO₄ (93,7 мг, 0,44 ммоль), 1,4-диоксан (2 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли в реакционную колбу и указанную выше смесь оставляли реагировать в течение 3 ч при 90°C, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакцию гасили водой, а затем реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 3A**.

МС (ИЭР) *m/z* 600,0 (M+H)⁺

- 20 **Стадия 2:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-9-она (соединение 3)



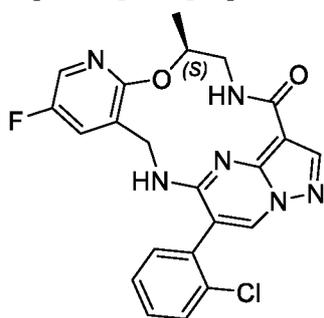
3

Этил-(S)-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-(3-хлорфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (85 мг, 0,14 ммоль), LiOH (68 мг, 2,84 ммоль), метанол (3 мл), ТГФ (1 мл) и воду (1 мл) добавляли в реакционную колбу и указанную выше смесь оставляли реагировать в течение ночи при 70°C, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Значение pH доводили до 4-5 при помощи 2 М раствора хлористоводородной кислоты, а затем реакционную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. К полученному остатку добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4,0 М, 50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем удаляли растворитель путем ротационного выпаривания и остаток дополнительно сушили путем отсасывания при помощи масляного насоса. К остатку добавляли ДМФА (30 мл) и ДХМ (60 мл) с последующим последовательным добавлением DIPEA (220 мг, 1,71 ммоль) и FDPP (98,6 мг, 0,26 ммоль) при перемешивании. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли 2 М раствор Na₂CO₃ (30 мл) для гашения реакции и полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток непосредственно очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 3** из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 453,0 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,1 Гц, 2H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,66–7,57 (m, 3H), 7,55–7,46 (m, 1H), 5,09–4,93 (m, 2H), 4,09–3,95 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,1 Гц, 3H).

Пример 4: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 4**):



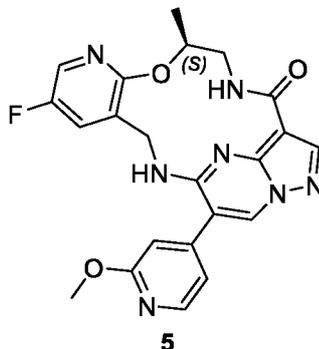
4

Способ получения являлся таким же, как в примере 3, за исключением того, что вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты применяли (2-хлорфенил)бороновую кислоту. Получали **соединение 4** из примера 4.

МС (ИЭР) m/z 453,0 (M+H)⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,72–9,63 (m, 1H), 8,72 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,13 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 8,07–7,93 (m, 2H), 7,77–7,47 (m, 5H), 5,12–4,89 (m, 2H), 4,07–3,95 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 11,9$ Гц, 1H), 1,47 (dd, $J = 6,1, 1,1$ Гц, 3H).

Пример 5: Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-1⁶-(2-метоксипиридин-4-ил)-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 5**):

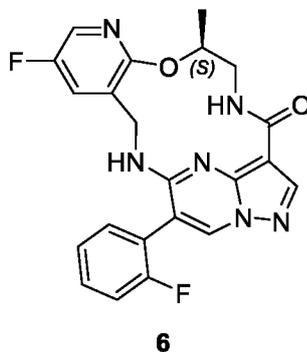


Применяя (2-метоксипиридин-4-ил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 5** из примера 5 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 450,0 (M+H)⁺

10 ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,59 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (dd, $J = 5,3, 0,7$ Гц, 1H), 8,20 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J = 5,2, 1,5$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 1,5, 0,7$ Гц, 1H), 5,09–4,95 (m, 2H), 4,08–3,97 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,16 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

15 **Пример 6:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-фторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 6**):

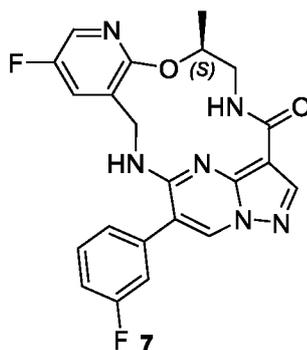


Применяя (2-фторфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 6** из примера 6 при помощи способа получения из примера 3.

20 МС (ИЭР) m/z 437,1 (M+H)⁺

^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,64 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 8,04 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,72–7,38 (m, 5H), 5,10–4,95 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 7: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-фторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 7**):

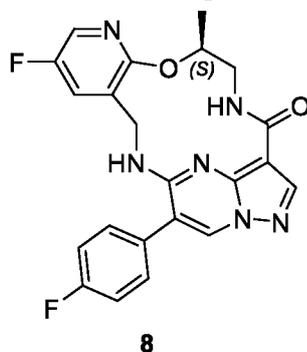


Применяя (3-фторфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 7** из примера 7 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 437,1 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (dd, $J = 9,0, 1,6$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,48–7,32 (m, 3H), 5,11–4,96 (m, 2H), 4,11–3,95 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 8: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-фторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пирозоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклонофан-9-она (**соединение 8**):



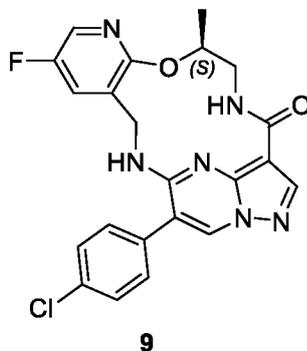
10

Применяя (4-фторфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 8** из примера 8 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 437,1 (M+H)⁺

- 15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09–7,98 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,62–7,55 (m, 2H), 7,45–7,38 (m, 2H), 5,11–4,94 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,20–3,08 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 9: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пирозоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклонофан-9-она (**соединение 9**):



20

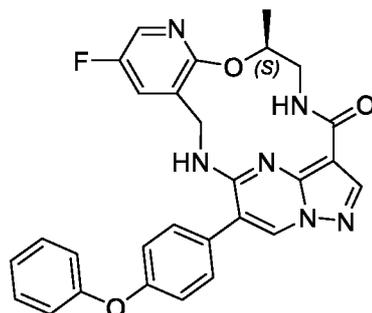
Применяя (4-хлорфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 9** из примера 9 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 453,1 (M+H)⁺

- ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,74

(m, 1H), 7,76–7,73 (m, 4H), 4,04–4,01 (m, 2H), 3,17–3,11 (m, 1H), 2,02–1,97 (m, 2H), 1,47–1,46 (m, 3H).

Пример 10: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-феноксифенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 10**)



10

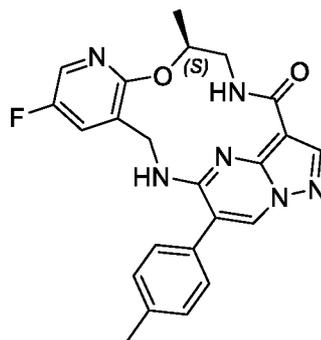
5 Применяя (4-феноксифенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 10** из примера 10 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 511,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,13–7,98 (m, 3H), 7,78 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,57–7,51 (m, 2H), 7,47 (dd, $J = 8,5, 7,4$ Гц, 2H), 7,27–7,19 (m, 1H), 7,19–7,06 (m, 4H), 5,12–4,92 (m, 2H), 4,12–3,88 (m, 2H), 3,19–3,05 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10

Пример 11: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-метилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 11**):



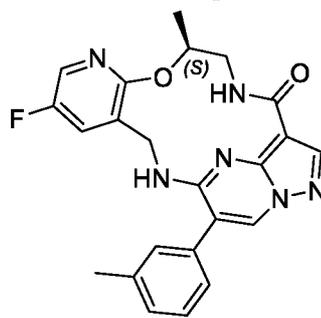
11

15 Применяя (4-метилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 11** из примера 11 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 433,0 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07–8,01 (m, 2H), 7,77 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,45–7,33 (m, 4H), 5,02 (m, 2H), 4,08–3,96 (m, 2H), 3,19–3,09 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 12:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-метилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 12**):



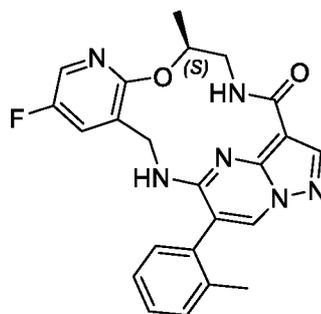
12

Применяя (3-метилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 12** из примера 12 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 433,0 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,14–7,99 (m, 3H), 7,77 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Гц, 1H), 7,53–7,43 (m, 1H), 7,39–7,30 (m, 3H), 5,10–4,95 (m, 2H), 4,11–3,96 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 13,0, 9,8$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H)

Пример 13: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-метилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 13**):



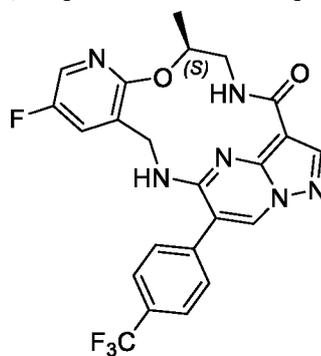
13

10 Применяя (2-метилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 13** из примера 13 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 433,0 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 10,5, 3,1$ Гц, 1H), 7,83–7,60 (m, 2H), 7,50–7,23 (m, 4H), 5,09–4,91 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,19–3,08 (m, 1H), 2,21 (s, 1H), 2,06 (s, 2H), 1,47 (dd, $J = 6,1, 1,3$ Гц, 3H).

15 **Пример 14:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-трифторметилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 14**):



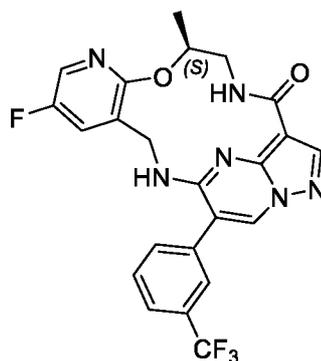
14

20 Применяя (4-трифторметилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 14** из примера 14 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 487,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,61 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 3,3$ Гц, 2H), 8,04 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,80–7,72 (m, 3H), 5,19–4,92 (m, 2H), 4,21–3,92 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

25 **Пример 15:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(3-трифторметилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 15**):



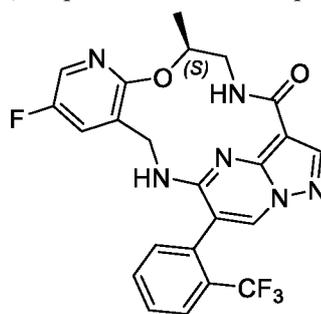
15

Применяя (3-трифторметилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 15** из примера 15 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 487,1 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67–9,58 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,13 (d, $J = 4,6$ Гц, 2H), 8,04 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,93–7,77 (m, 4H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 5,19–4,90 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,20–3,07 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 16: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-трифторметилфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 16**):



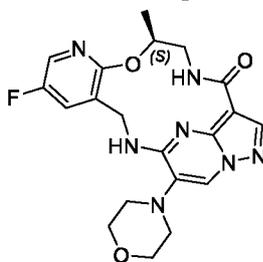
16

10 Применяя (2-трифторметилфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 16** из примера 16 при помощи способа получения из примера 3.

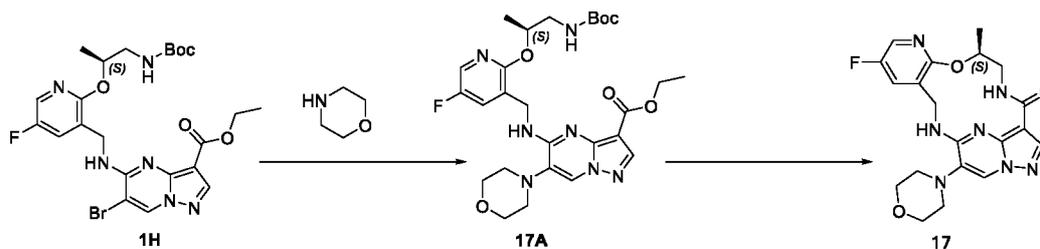
МС (ИЭР) m/z 487,1 (M+H)⁺

- 15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,64 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,70 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,03 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Гц, 1H), 7,97 (dd, $J = 7,9, 1,4$ Гц, 1H), 7,91–7,83 (m, 2H), 7,80 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,56 (m, 1H), 4,99 (m, 2H), 4,10–3,89 (m, 2H), 3,20–3,08 (m, 1H), 1,46 (dd, $J = 6,1, 3,1$ Гц, 3H).

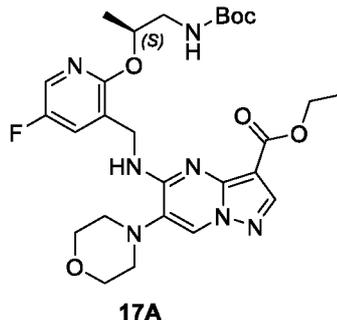
Пример 17: Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-морфолино-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 17**):



17



Стадия 1: Стадии получения этил-(S)-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)амино)-6-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 17A**) являлись следующими:

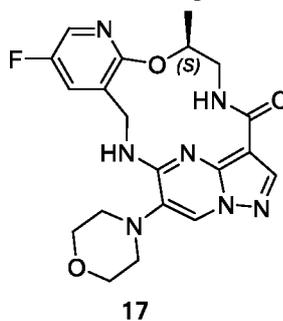


5

В защитной атмосфере аргона этил-(S)-6-бром-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (567,0 мг, 1,0 ммоль) растворяли в морфолине (5,0 мл) и добавляли Cs₂CO₃ (1,0 мг, 3,0 ммоль). Затем реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и перемешивали при 130°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали на хроматографической колонке с получением **соединения 17A**.

МС (ИЭР) *m/z* 574,6 (M+H)⁺

15 **Стадия 2:** Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-морфолино-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинаиклононафан-9-она (**соединение 17**)



20 Этил-((S)-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)амино)-6-морфолинопиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (344 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, концентрировали досуха при пониженном давлении, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали

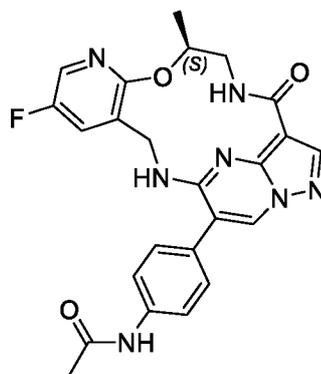
25

досуха при пониженном давлении и отделяли остаток путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 17** из примера 17.

МС (ИЭР) m/z 428,4 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71–9,58 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,28 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,07–7,99 (m, 2H), 7,88–7,71 (m, 1H), 7,66–7,49 (m, 1H), 5,13–4,87 (m, 2H), 4,18 (dd, $J = 14,5, 5,9$ Гц, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,91–3,72 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,45 (dd, $J = 6,1, 4,1$ Гц, 3H).

Пример 18: Получение N-(4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)ацетамида (**соединение 18**):



18

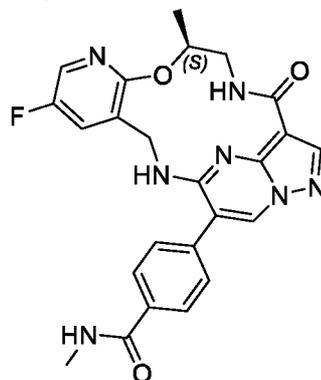
10 Применяя (4-ацетиламинофенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 18** из примера 18 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 476,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,16–8,00 (m, 3H), 7,85–7,72 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,10–4,96 (m, 2H), 4,14–3,97 (m, 2H), 3,23–3,10 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

15

Пример 19: Получение 4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-N-метилбензамида (**соединение 19**):



19

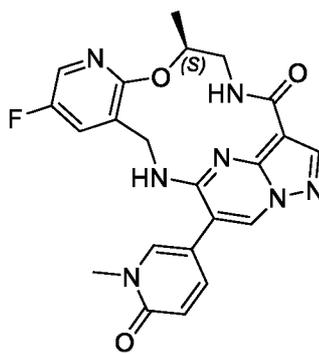
20 Применяя (4-(метилкарбамоил)фенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 19** из примера 19 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 476,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 4,7$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 8,08–7,99 (m, 3H), 7,76 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 5,03 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 13,1, 10,1$ Гц, 1H), 2,85 (d, $J = 4,4$ Гц, 3H), 1,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

25

Пример 20: Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 20**):



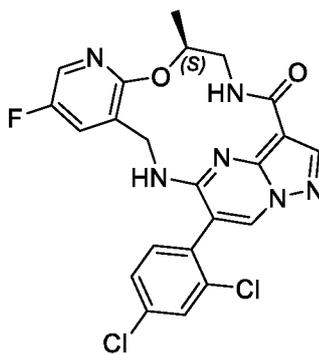
20

Применяя 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2(1H)-он вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 20** из примера 20 при помощи способа получения из примера 3.

5 МС (ИЭР) m/z 450,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,62 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 7,76 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,53 (dd, $J = 9,3, 2,6$ Гц, 1H), 6,56 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 5,08–4,95 (m, 2H), 4,09–3,98 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,19–3,12 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 21:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2,4-дихлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 21**):



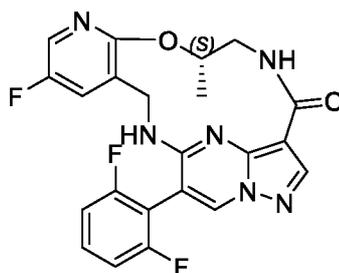
21

Применяя (2,4-дихлорфенил)бороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 21** из примера 21 при помощи способа получения из примера 3.

15 МС (ИЭР) m/z 487,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,66 (dd, $J = 9,1, 4,0$ Гц, 1H), 8,76 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 1,5$ Гц, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,91 (dd, $J = 5,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,73–7,59 (m, 2H), 7,59–7,51 (m, 1H), 5,10–4,90 (m, 2H), 4,09–3,92 (m, 2H), 3,15 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 22:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2,6-дифторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 22**):



22

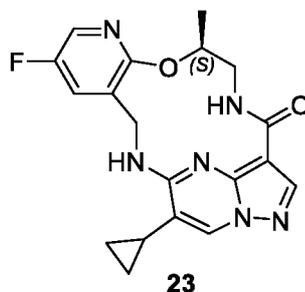
Применяя 2-(2,6-дифторфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо (3-

хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 22** из примера 22 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 455,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,60 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,32 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,76–7,60 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 5,14–4,91 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 23: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-циклопропил-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 23**):

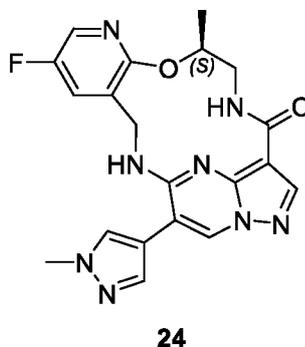


10 Применяя циклопропилбороновую кислоту вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 23** из примера 23 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 383,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,64 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,44 (d, $J = 1,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Гц, 1H), 5,12–4,97 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 14,5, 5,7$ Гц, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,17–3,07 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0,98 (m, 2H), 0,89–0,82 (m, 1H), 0,77 (s, 1H), 0,67 (m, 1H).

Пример 24: Получение ((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 24**):

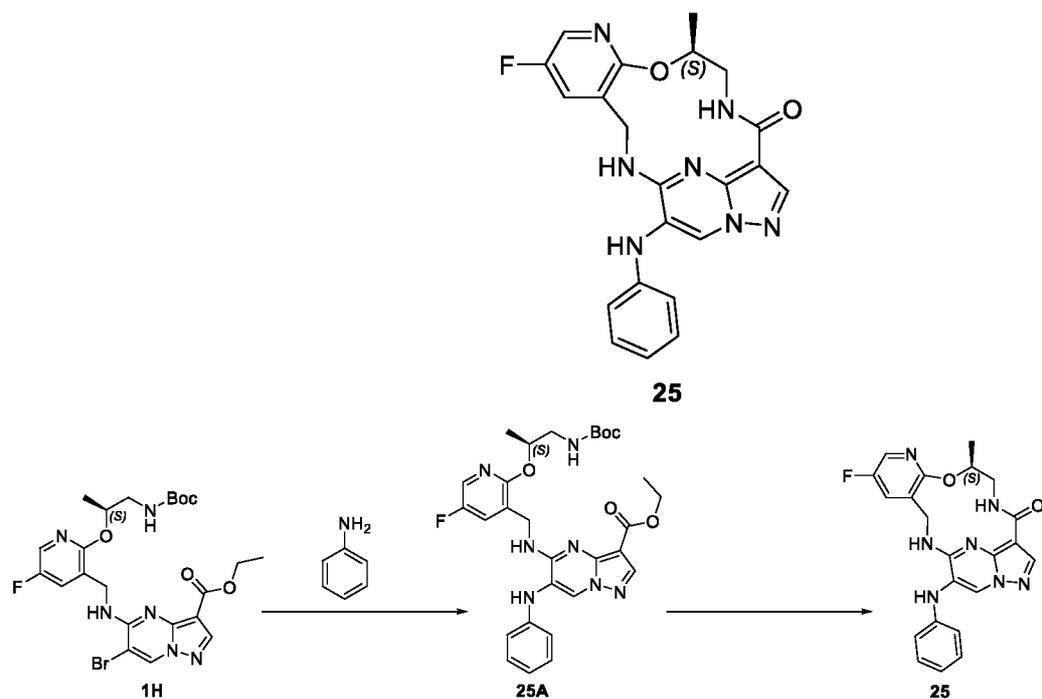


20 Применяя сложный пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 24** из примера 24 при помощи способа получения из примера 3.

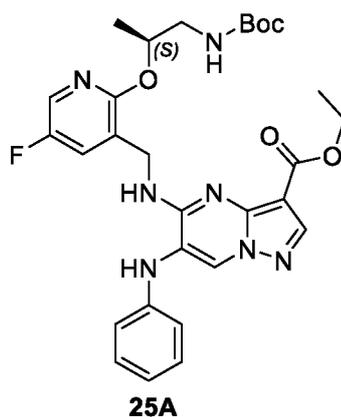
МС (ИЭР) m/z 423,4 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23–8,10 (m, 2H), 8,08 (d, $J = 0,7$ Гц, 1H), 8,03 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,92–7,84 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 0,8$ Гц, 1H), 5,19–4,89 (m, 2H), 4,10 (dd, $J = 14,5, 5,9$ Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 25: Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фениламино-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 25**) являлись следующими:



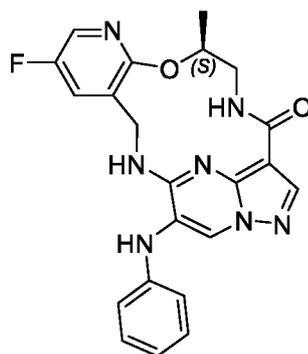
5 **Стадия 1:** Получение этил-(S)-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)амино)-6-(фениламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (соединение **25A**):



10 Этил-(S)-6-бром-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (567,0 мг, 1,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль), *t*-BuXPhos (84,8 мг, 0,2 ммоль) и K₂CO₃ (414,0 мг, 3,0 ммоль) растворяли в *tert*-бутаноле (5,0 мл), а затем реакционную смесь продували аргоном. Наконец, реакционную смесь помещали в микроволновый реактор и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали на хроматографической колонке с получением промежуточного соединения **25A**.

15 МС (ИЭР) *m/z* 580,2 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (S,1^{3E},1^{4E})-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фениламино-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинаиклононафан-9-она (соединение **25**)

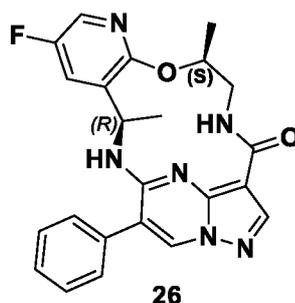


25

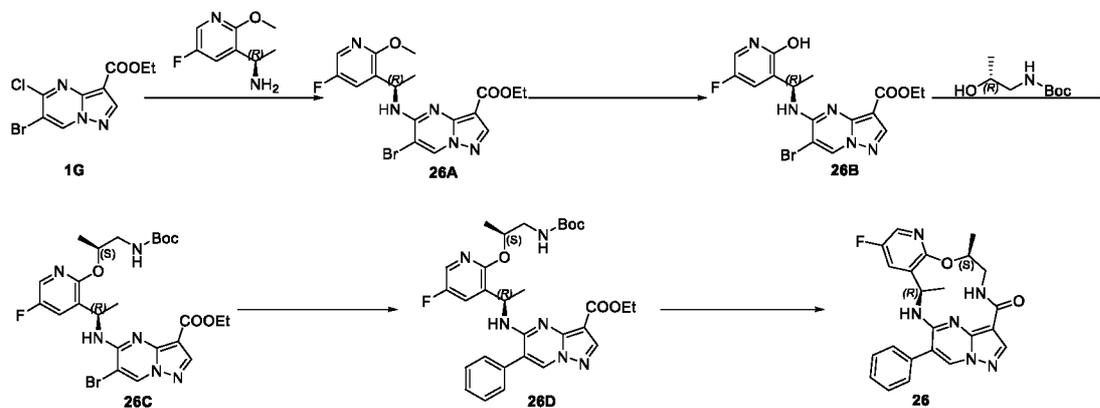
Соединение 25 из примера 25 получали при помощи способа получения со стадии 2 примера 17.
МС (ИЭР) m/z 434,4 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,72 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,60–8,54 (m, 1H), 8,50 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,26–7,07 (m, 2H), 6,87–6,77 (m, 1H), 6,77–6,67 (m, 2H), 5,17–4,83 (m, 2H), 4,27–3,84 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

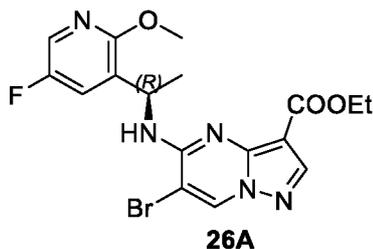
Пример 26: Стадии получения (1³E,1⁴E,3R,6S)-4⁵-фтор-3,6-диметил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-9-она (соединение 26) являлись следующими:



26



Стадия 1: Получение этил-(R)-6-бром-5-((1-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 26A)



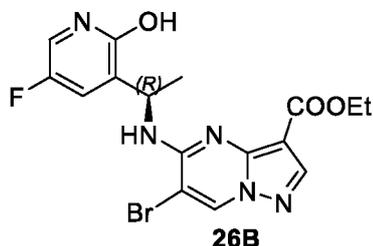
26A

15 Этил-6-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (500 мг, 1,64 ммоль), (R)-1-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-амин (335 мг, 1,97 ммоль), ТЭА (497 мг, 4,92 ммоль) и EtOH (10 мл)

помещали в реакционную колбу и оставляли реагировать в течение 5 ч при 60°C. После завершения реакции остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 26А**.

МС (ИЭР) m/z 438,0 (M+H)⁺

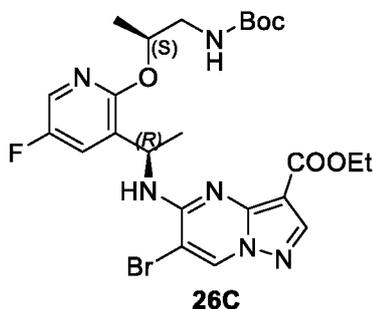
5 Стадия 2: Получение этил-(R)-6-бром-5-((1-(5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 26В**)



10 Этил-(R)-6-бром-5-((1-(5-фтор-2-метоксипиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (580 мг, 1,32 ммоль) и раствор HCl в 1,4-диоксане (4,0 М, 50 мл) помещали в реакционную колбу и оставляли реагировать в течение ночи при 80°C. После завершения реакции
15 реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а затем добавляли раствор NaHCO₃ (2,0 М, 20 мл). Полученную смесь нейтрализовывали до pH 6-7 при перемешивании при комнатной температуре, а затем три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением
15 **соединения 26В**.

МС (ИЭР) m/z 424,0 (M+H)⁺

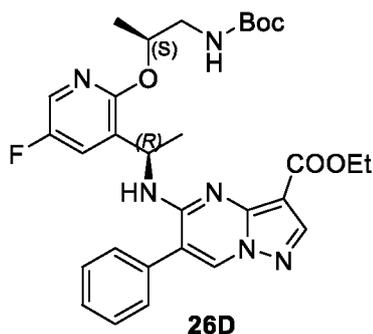
Стадия 3: Получение этил-6-бром-5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 26С**)



20 Этил-(R)-6-бром-5-((1-(5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (300 мг, 0,71 ммоль), *tert*-бутил-(R)-(2-гидроксипропил)карбамат (186 мг, 1,07 ммоль), ТГФ (5 мл) и PPh₃ (372 мг, 1,42 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и по каплям добавляли DIAD (247 мг, 1,42 ммоль) в атмосфере аргона, а затем смесь оставляли
25 реагировать в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 26С**.

МС (ИЭР) m/z 581,1 (M+H)⁺

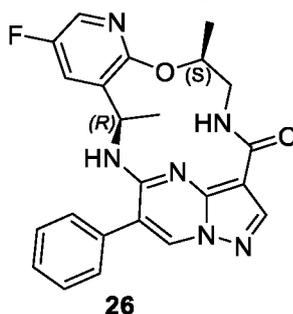
30 Стадия 4: Получение 5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)этил)амино)этил)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 26D**)



Этил-6-бром-5-(((R)-1-(2-(((S)-1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)этил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (300 мг, 0,52 ммоль), фенилбороновую кислоту (82,5 мг, 0,68 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,052 ммоль), K₃PO₄ (220 мг, 1,04 ммоль), 1,4-диоксан (6 мл) и воду (2 мл) добавляли в реакционную колбу и оставляли реагировать в течение 3 ч при 90°C в атмосфере аргона. После завершения реакции реакционную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 26D**.

МС (ИЭР) m/z 579,3 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение (1³E,1⁴E,3R,6S)-4⁵-фтор-3,6-диметил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 26**)



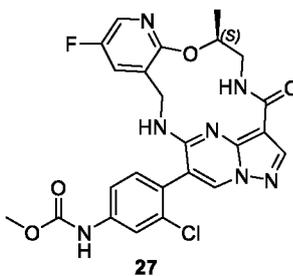
Соединение 26 из примера 26 получали при помощи способом получения со стадии 2 примера

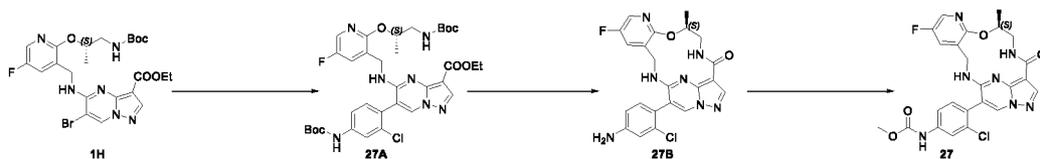
17.

МС (ИЭР) m/z 433,2 (M+H)⁺

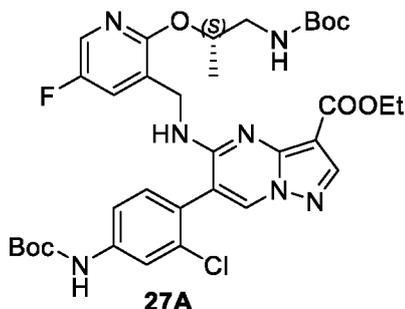
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,54 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,70–7,50 (m, 5H), 5,62–5,53 (m, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,17 (d, $J = 12,1$ Гц, 1H), 1,49 (dd, $J = 6,6, 4,2$ Гц, 6H).

Пример 27: Стадии получения метил-3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 27**) являлись следующими:





Стадия 1: получение этил-(S)-6-(4-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино-2-хлорфенил)-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 27A)



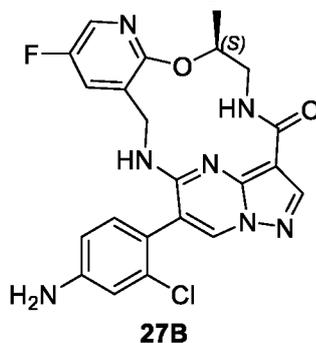
5

В атмосфере аргона этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (BT113-114-016) (1,13 г, 2,0 ммоль), сложный пинаколовый эфир 2-хлор-4-*tert*-бутиламино-1-фенилбороновой кислоты (848,0 мг, 1,2 ммоль), Xphos Pd G₃ (180 мг, 0,1 ммоль), Xphos (224 мг, 0,2 ммоль) и K₃PO₄ (1,27 г, 3,0 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (3:1, 16,0 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду и водную фазу три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 27A.

10

15 MS (ИЭР) *m/z* 714,3 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-амино-2-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 27B)



20

Этил-(S)-6-(4-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино-2-хлорфенил)-5-(((2-((1-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (572,0 мг, 0,80 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем к остатку добавляли ДХМ (120 мл) и ДМФА (60 мл) с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г,

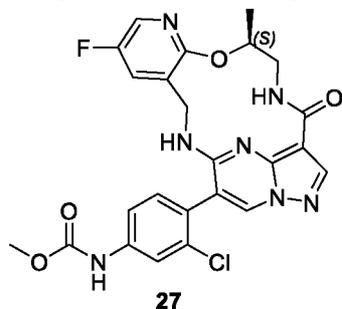
25

30

7,69 ммоль) к указанному выше смешанному раствору. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 27В**.

5 МС (ИЭР) m/z 468,1 (M+H)⁺

Стадия 3: метил-3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-16-ил)фенил)карбамат (**соединение 27**)

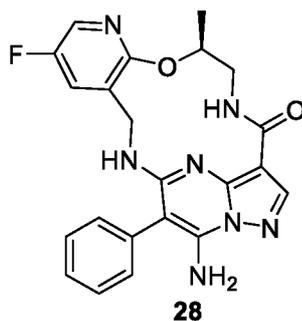


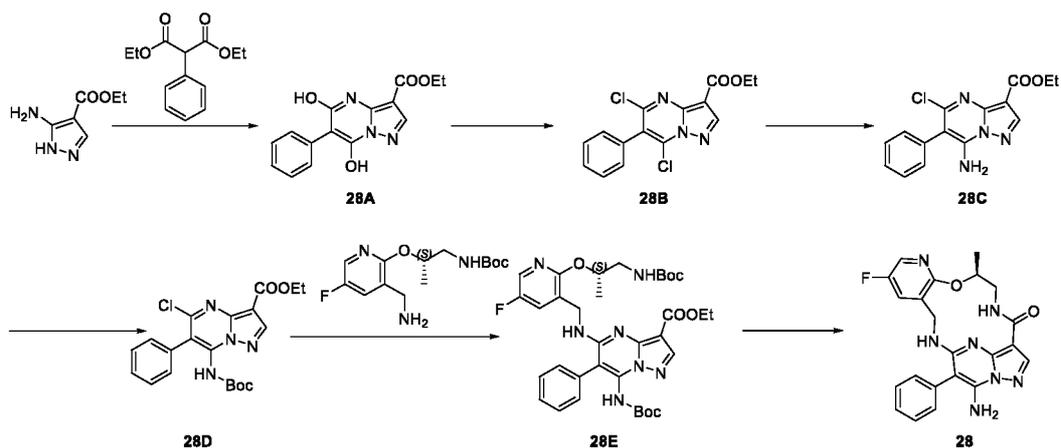
10 (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Амино-2-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-
а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (75,0 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл), а
затем добавляли DIPEA (62,0 мг, 0,48 ммоль) и, наконец, добавляли метилхлоркарбоксилат (23,0 мг,
0,24 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в
течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном
15 давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением
соединения 27 из примера 27.

МС (ИЭР) m/z 526,1 (M+H)⁺

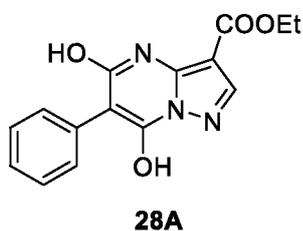
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,12 (s, 1H), 9,74–9,61 (m, 1H), 8,67 (d, *J* = 2,1 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H),
8,10–7,94 (m, 2H), 7,92–7,68 (m, 2H), 7,67–7,34 (m, 3H), 5,09–4,87 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,74 (s, 3H),
3,14 (t, *J* = 12,0 Гц, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

20 **Пример 28:** Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-
1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 28**) являлись
следующими:





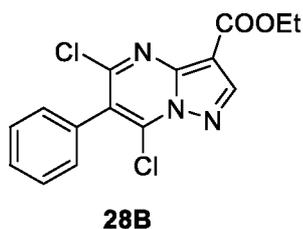
Стадия 1: Получение этил-5,7-дигидрокси-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 28А)



5 Этил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилат (5 г, 32,23 ммоль) растворяли в этаноле, а затем последовательно добавляли диэтил-2-фенилмалонат (15,2 г, 64,45 ммоль) и этоксид натрия (6,6 г, 96,68 ммоль) на водяной бане со льдом. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом. Твердое вещество растворяли в воде и добавляли хлористоводородную кислоту для доведения pH до 1. Осаждалось большое количество твердого вещества, которое собирали путем фильтрования. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили с получением **соединения 28А**.

МС (ИЭР) m/z 300,1 (M+H)⁺

15 **Стадия 2:** Получение этил-5,7-дихлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 28В)

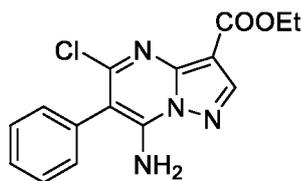


20 При 0°C в реакционную колбу, содержащую этил-5,7-дигидрокси-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4,6 г, 15,37 ммоль), добавляли POCl₃ (100 мл), а затем по каплям медленно добавляли *N,N*-диметилфениламин (5,22 г, 43,04 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 80°C, а затем оставляли реагировать при указанной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь медленно выливали в ледяную воду для гашения реакции, а затем полученную смесь два раза экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 28В**.

25 МС (ИЭР) m/z 336,0 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение этил-7-амино-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата

(соединение 28C)

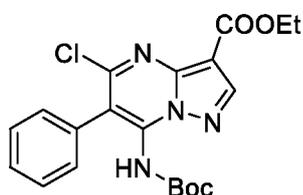


28C

Этил-5,7-дихлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (2,5 г, 7,44 ммоль) растворяли в растворе амина в этаноле (100 мл). После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь выливали в воду, в результате чего осаждалось большое количество твердого вещества желтого цвета. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили с получением соединения 28C.

МС (ИЭР) m/z 317,1 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение этил-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 28D)

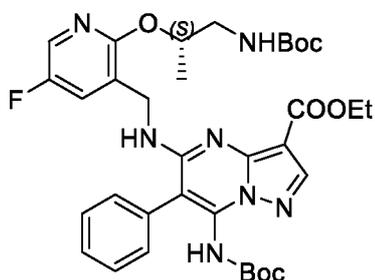


28D

Этил-7-амино-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (2,0 г, 6,31 ммоль) растворяли в ДХМ, а затем добавляли DMAP (1,5 г, 12,63 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч, а затем по каплям медленно добавляли (Boc)₂O (2,8 г, 12,63 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 28D.

МС (ИЭР) m/z 417,1 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение этил-(*S*)-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-5-((2-((1-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 28E)

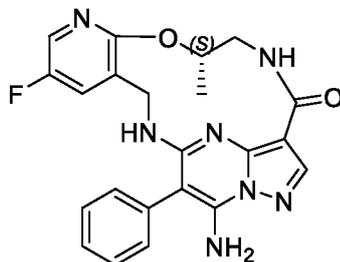


28E

Этил-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (600 мг, 1,44 ммоль) растворяли в этаноле, а затем добавляли *трет*-бутил-(*S*)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-илокси)пропил)карбамат (517 мг, 1,73 ммоль) и DIPEA (372 мг, 2,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли путем колоночной хроматографии с получением соединения 28E.

МС (ИЭР) m/z 680,3 (M+H)⁺

Стадия 6: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 28**)



28

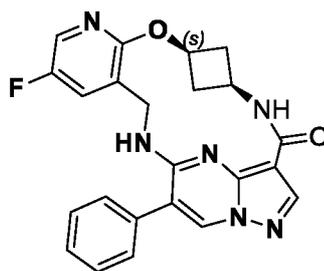
5 **Соединение 28** из примера 28 получали при помощи способа получения со стадии 2 примера 17.

МС (ИЭР) m/z 433,2 (M+H)⁺

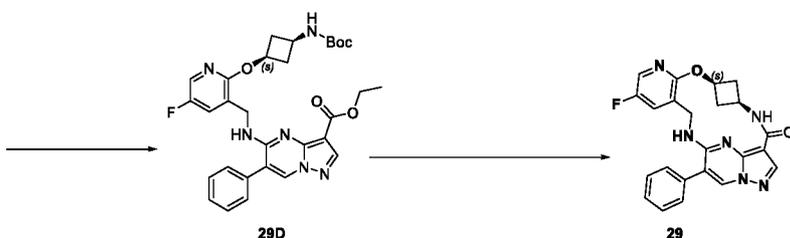
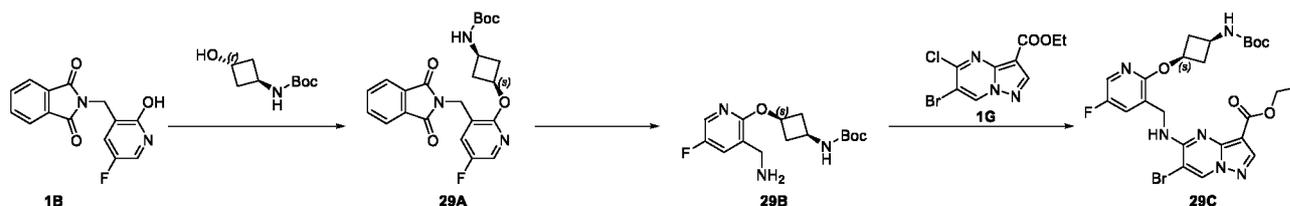
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,98 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,07–4,91 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10

Пример 29: Стадии получения ((3¹*s*,3³*s*,6³*E*,6⁴*E*)-1⁵-фтор-6⁶-фенил-2-окса-4,7-диаза-6(3,5)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-1(2,3)-пиридин-3(1,3)-циклобутанацклооктафан-5-она (**соединение 29**) являлись следующими:

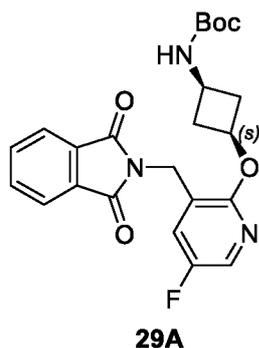


29



15

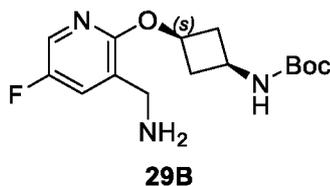
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-((1*s*,3*s*)-3-((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиримидин-2-ил)окси)циклобутанил)карбамата (**соединение 29A**)



В защитной атмосфере аргона 2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (1 г, 3,68 ммоль), *трет*-бутил-((1*г*,3*г*)-3-гидроксициклобутанил)карбамат (1,03 г, 5,51 ммоль), PPh₃ (1,44 г, 5,51 ммоль) и ДХМ (40 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем по каплям добавляли DIAD (1,11 г, 5,51 ммоль) при 0°C и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 29A**.

МС (ИЭР) *m/z* 442,2 (M+H)⁺.

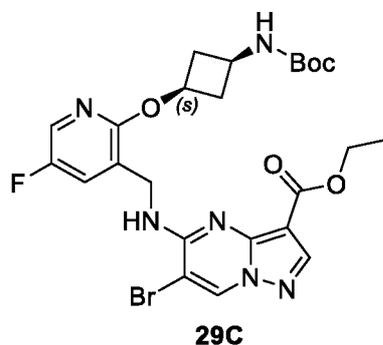
10 **Стадия** 2: Получение *трет*-бутил-((1*с*,3*с*)-3-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклобутанил)карбамата (**соединение 29B**)



15 *Трет*-бутил-((1*с*,3*с*)-3-((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклобутанил)карбамат (1 г, 2,27 ммоль) растворяли в этаноле (50 мл), а затем добавляли гидразин-гидрат (0,284 г, 4,54 ммоль, 80%) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат собирали с получением **соединения 29B**.

МС (ИЭР) *m/z* 312,2 (M+H)⁺

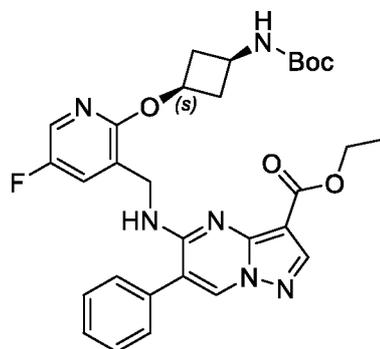
20 **Стадия** 3: Получение этил-6-бром-5-(((2-((1*с*,3*с*)-3-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)циклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 29C**)



25 В реакционную колбу добавляли *трет*-бутил-((1*с*,3*с*)-3-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклобутанил)карбамат (300 мг, 1 ммоль), этил-6-бром-5-хлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (308 мг, 1 ммоль), DIPEA (226 мг, 2 ммоль) и этанол (30 мл) и оставляли реагировать при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 29C**.

МС (ИЭР) m/z 579,1 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение этил-5-(((2-(((1s,3s)-3-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)циклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)аминоэтил-6-пиразолоэтил[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 29D**)



29D

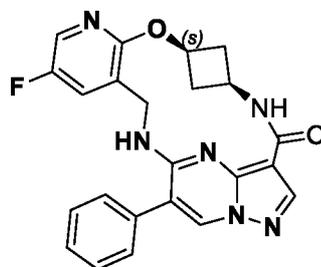
5

В защитной атмосфере аргона этил-6-бром-5-(((2-(((1s,3s)-3-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)циклобутокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (160 мг, 0,28 ммоль), фенолбороновую кислоту (41,2 мг, 0,34 ммоль), Xphos (14,3 мг, 0,04 ммоль), XphosPd G2 (25,4 мг, 0,03 ммоль), K₃PO₄ (178 мг, 0,84 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и воду (2,5 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь оставляли реагировать при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления воды и полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 29D**.

10

15 МС (ИЭР) m/z 577,2 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение ((3^{1s},3^{3s},6^{3E},6^{4E})-1⁵-фтор-6⁶-фенил-2-окса-4,7-диаза-6(3,5)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-1(2,3)-пиридин-3(1,3)-циклобутанацклооктафан-5-она (**соединение 29**)



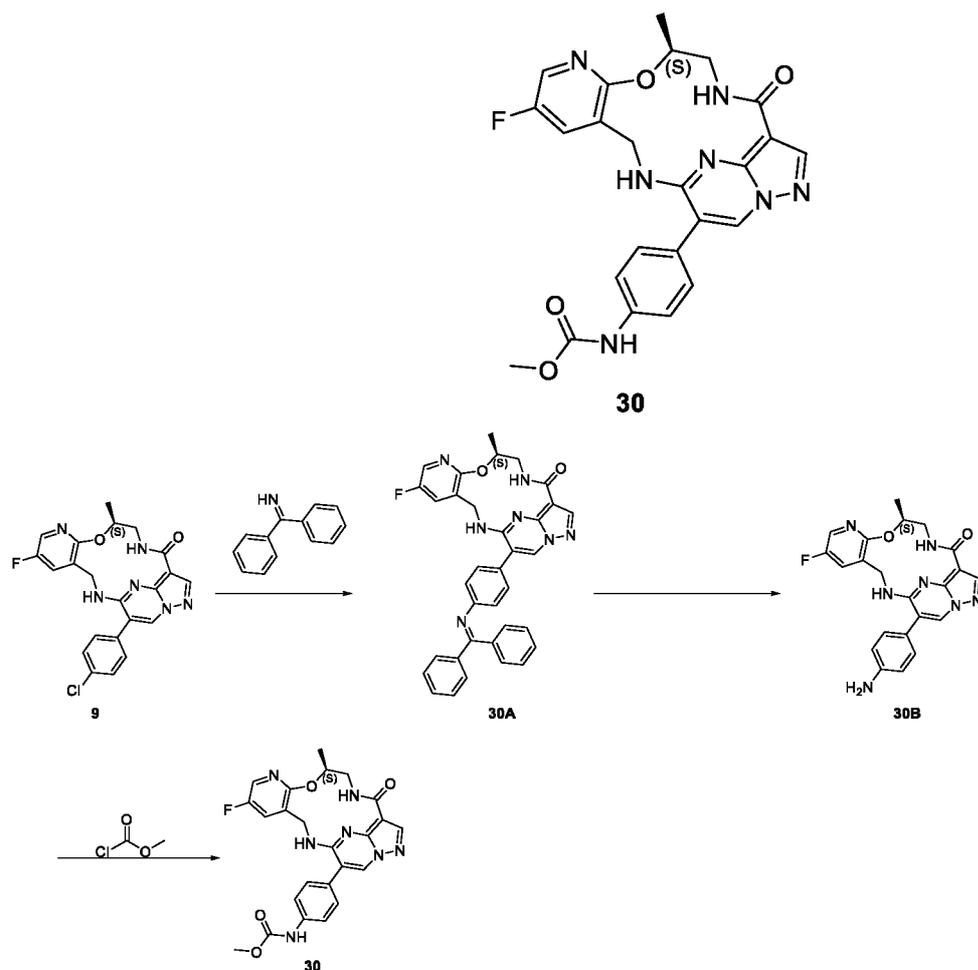
29

Соединение 29 из примера 29 получали при помощи способа получения со стадии 2 примера 17.

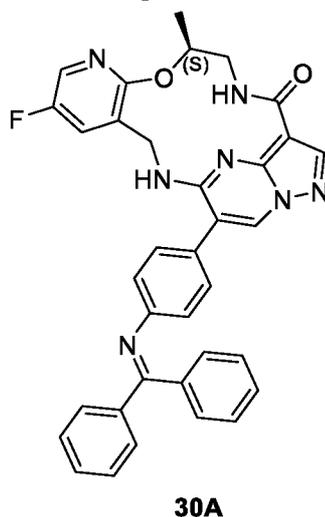
20 МС (ИЭР) m/z 431,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (d, *J* = 10,8 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,96 (t, *J* = 6,4 Гц, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,66–7,53 (m, 4H), 5,26 (m, 1H), 5,14 (q, *J* = 4,5 Гц, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 14,8, 5,9 Гц, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,97–2,83 (m, 1H), 2,14 (dd, *J* = 13,3, 7,5 Гц, 1H), 2,08 (s, 0H), 1,69 (dd, *J* = 13,7, 7,6 Гц, 1H)

25 **Пример 30:** Стадии получения метил-(4-(((1^{3E},1^{4E})-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 30**) являлись следующими:



Стадия 1: Получение (S,1³E,1⁴E)-16-(4-(((дифенилметилден)амино)фенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пирозоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение **30A**)



5

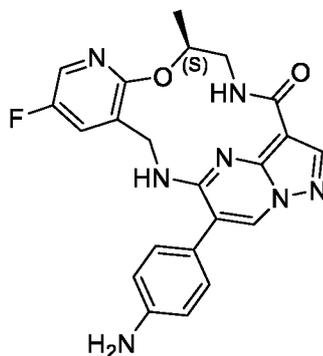
10

(S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пирозоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (500 мг, 1,10 ммоль), бензофенонимин (300 мг, 1,65 ммоль), Xphos Pd G3 (87,5 мг, 0,11 ммоль), K₃PO₄ (466 мг, 2,2 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) добавляли в реакционную колбу и реакционную смесь продували аргоном, а затем оставляли реагировать в течение ночи при 100°C. После завершения реакции реакционную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением

соединения 30А.

МС (ИЭР) m/z 598,2 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 30В)



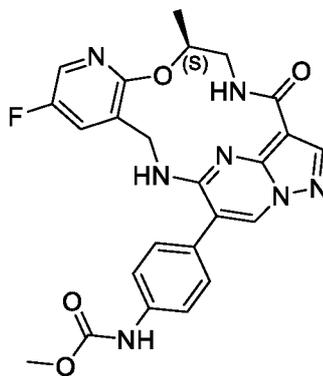
30В

5

(S,1³E,1⁴E)-16-(4-(((Дифенилметил)амино)фенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (250 мг, 0,42 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (0,2 мл), а затем смесь оставляли реагировать при комнатной температуре при перемешивании в течение 30 мин. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно применяли для следующей реакции. МС (ИЭР) m/z 434,2 (M+H)⁺

10

Стадия 3: Получение метил-(4-(((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (соединение 30)



30

15

(S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (270 мг) растворяли в ТГФ (3 мл), добавляли DIPEA (402 мг, 3,12 ммоль), а затем в атмосфере аргона по каплям добавляли метилхлорформиат (88,4 мг, 0,94 ммоль) при 0°C. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать при перемешивании в течение 5 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения 30 из примера 30.

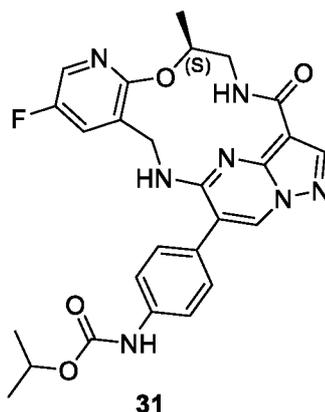
20

МС (ИЭР) m/z 492,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,66–9,59 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14–8,01 (m, 3H), 7,79 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,49–7,42 (m, 2H), 5,07–4,97 (m, 2H), 4,07–4,00 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,15 (dd, $J = 12,9, 10,1$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

25

Пример 31: Стадии получения изопропил-(4-(((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (соединение 31) являлись следующими:



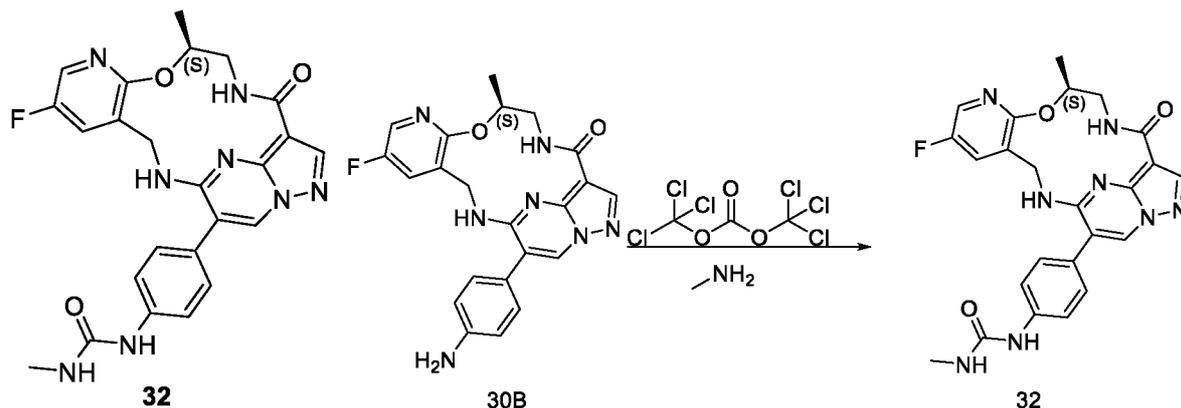
Применяя изопропилхлорформиат вместо метилхлорформиата, получали **соединение 31** из примера 31 при помощи способа получения со стадии 3 примера 30.

МС (ИЭР) m/z 520,2 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,63 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12–8,01 (m, 3H), 7,79 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 7,48–7,40 (m, 2H), 5,11–4,87 (m, 3H), 4,11–3,96 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 12,8, 10,2$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,29 (d, $J = 6,3$ Гц, 6H).

Пример 32: Стадии получения 1-(4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)-3-метилмочевины

- 10 (**соединение 32**) являлись следующими:

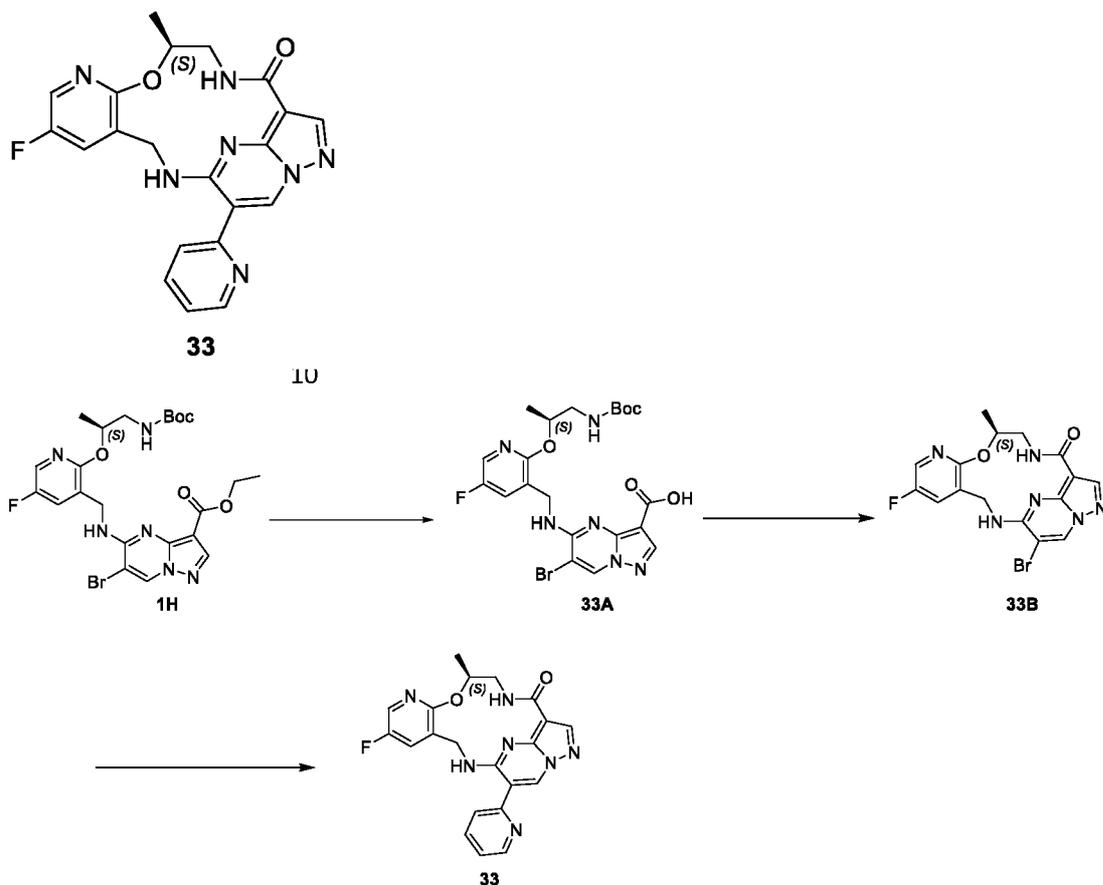


(S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (270 мг) растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли DIPEA (402 мг, 3,12 ммоль), а затем в атмосфере аргона по каплям добавляли раствор трифосгена (62 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ при 0°C. Смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Затем к указанной выше реакционной смеси по каплям добавляли раствор метанамина в ТГФ (1 М, 0,5 мл). После добавления смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли реагировать в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 32** из примера 32.

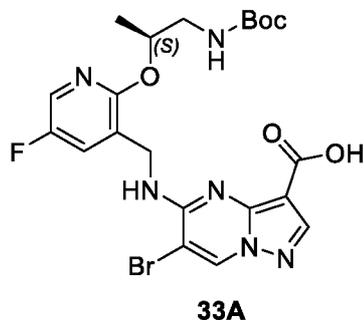
МС (ИЭР) m/z 491,2

- 15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 8,03 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,38 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,09 (q, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,11–4,94 (m, 2H), 4,12–3,96 (m, 2H), 3,20–3,09 (m, 1H), 2,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 33: Стадии получения ((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(пиридин-2-ил)-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 33**) являлись следующими:

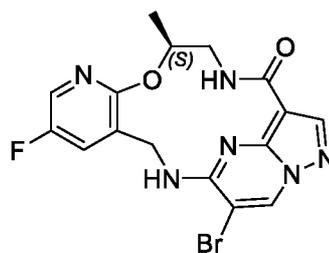


Стадия 1: Получение (S)-6-бром-5-(((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (**соединение 33A**)



- 15 Этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (283,5 мг, 0,5 ммоль) растворяли в безводном толуоле (10,0 мл), а затем в защитной атмосфере азота добавляли оксид трибутилолова (1,2 г, 2,0 ммоль). Наконец, реакцию смесь перемешивали при 130°C в течение 5 д. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении.
- 20 Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 33A**.
 MS (ИЭР) m/z 539,1 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (S,1^{3E},1^{4E})-1⁶-бром-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 33B**)

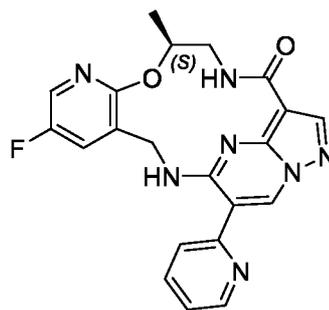


33B

(S)-6-Бром-5-(((2-((1-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбовую кислоту (108,0 мг, 0,2 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), а затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции указанную выше реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем остаток растворяли в ДХМ (60 мл) и ДМФА (30 мл) с последующим последовательным добавлением DIPEA (516 мг, 4,0 ммоль) и FDPP (768,0 мг, 2,0 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 33B**.

МС (ИЭР) m/z 421,0 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение ((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(пиридин-2-ил)-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 33**)



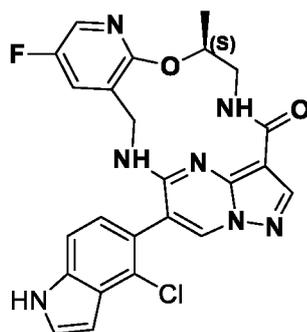
33

В защитной атмосфере аргона (S,1³E,1⁴E)-1⁶-бром-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (21,0 мг, 0,05 ммоль) растворяли в смешанном растворителе ТГФ (5 мл) и ДМСО (5 мл), а затем добавляли 2-(трибутилстаннил)пиридин (73,6 мг, 0,2 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (6,0 мг, 0,005 ммоль). Наконец, реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 33** из Примера 33.

МС (ИЭР) m/z 420,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,58 (s, 1H), 9,59 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,79 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 15,2$ Гц, 2H), 8,01 (dd, $J = 14,1, 5,5$ Гц, 2H), 7,86 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,5, 4,9$ Гц, 1H), 5,09 (m, 2H), 4,33 (dd, $J = 14,4, 5,8$ Гц, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 11,7$ Гц, 1H), 1,48 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Пример 34: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-хлор-1H-индол-5-ил)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 34**):



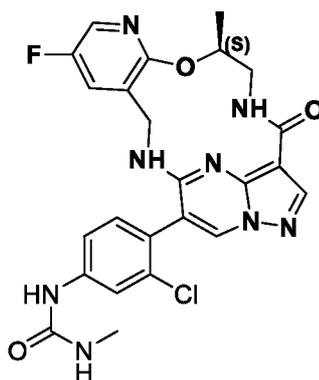
34

Применяя *трет*-бутил-4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 34** из примера 34 при помощи способа получения из примера 3.

5 МС (ИЭР) m/z 492,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 9,74 (t, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 (dd, $J = 8,0, 3,1$ Гц, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,74 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,62–7,55 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 32,3, 8,2$ Гц, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,12–4,91 (m, 2H), 4,10–3,91 (m, 2H), 3,18–3,11 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 35:** Получение 1-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)-3-метилмочевины (**соединение 35**):



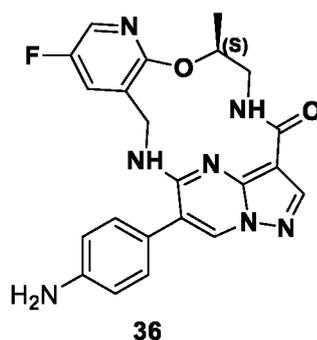
35

15 Применяя 1-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-3-метилмочевину вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 35** из примера 35 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 525,1 (M+H)⁺

20 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,69 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,12 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,97 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,65–7,53 (m, 1H), 7,46–7,28 (m, 2H), 5,09–4,90 (m, 2H), 4,08–3,95 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 12,1$ Гц, 1H), 2,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 1,47 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Пример 36: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 36**):

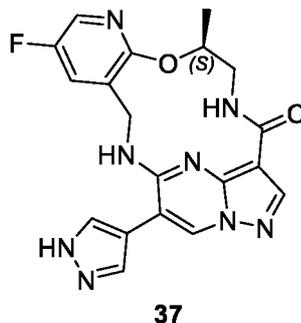


Применяя *трет*-бутил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 36** из примера 36 при помощи способа получения из примера 3.

5 МС (ИЭР) m/z 434,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,65 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03 (t, $J = 4,6$ Гц, 2H), 7,80 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,20–7,14 (m, 2H), 6,76–6,71 (m, 2H), 5,46 (s, 2H), 5,10–4,95 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,19–3,09 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 37:** Получение (*S,1³E,1⁴E*)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(1*H*-пиразол-4-ил)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 37**):

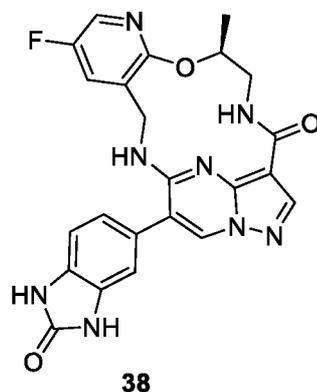


Применяя *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 37** из примера 37 при помощи способа получения из примера 3.

15 МС (ИЭР) m/z 409,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,30 (s, 1H), 9,60 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,33–8,00 (m, 4H), 7,88 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 2H), 5,14–4,92 (m, 2H), 4,20–3,94 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 13,0, 10,2$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 38:** Получение (*S,1³E,1⁴E*)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 38**):



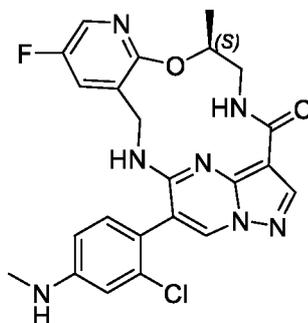
Применяя 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2*H*-бензо[*d*]имидазол-2-

он вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 38** из примера 38 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 475,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,85 (d, *J* = 9,7 Гц, 2H), 9,67 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,11–8,02 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,14–7,02 (m, 3H), 5,11–4,94 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,15 (dd, *J* = 13,0, 10,3 Гц, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,24 (s, 1H).

Пример 39: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-метиламино-2-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 39**):



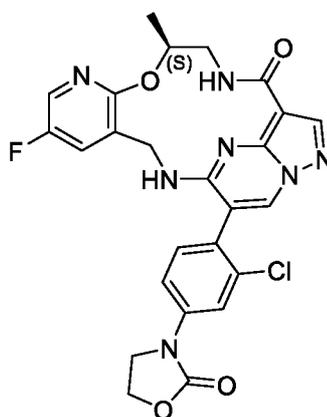
39

10 Применяя сложный пинаколовый эфир 2-хлор-4-*трет*-бутилметиламино-1-фенилбороновой кислоты вместо (3-хлорфенил)бороновой кислоты, получали **соединение 39** из примера 39 при помощи способа получения из примера 3.

МС (ИЭР) m/z 482,1 (M+H)⁺

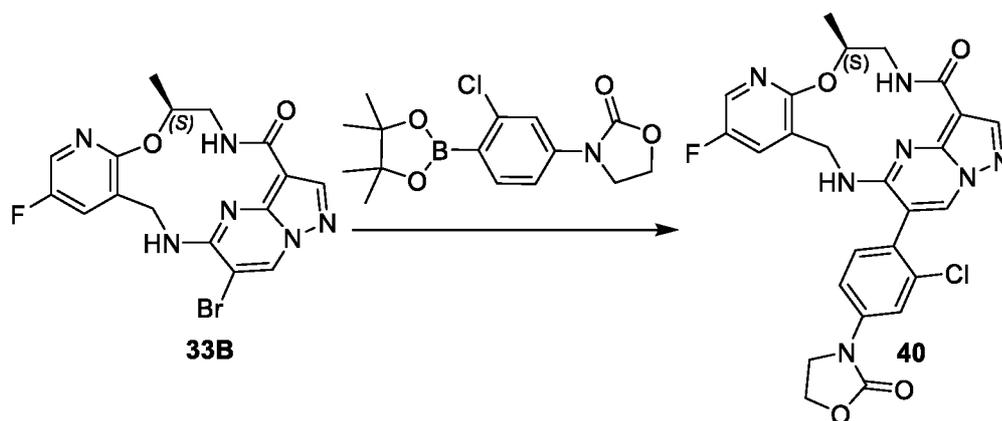
15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,71 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17–7,90 (m, 3H), 7,83–7,46 (m, 2H), 7,16 (dd, *J* = 28,7, 8,5 Гц, 1H), 6,70 (dd, *J* = 43,0, 6,9 Гц, 1H), 6,39–6,24 (m, 1H), 5,16–4,85 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 11,9 Гц, 1H), 2,75 (d, *J* = 4,9 Гц, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H).

Пример 40: Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-хлор-4-(2-оксаоксазолидин-3-ил)фенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 40**) являлись следующими:

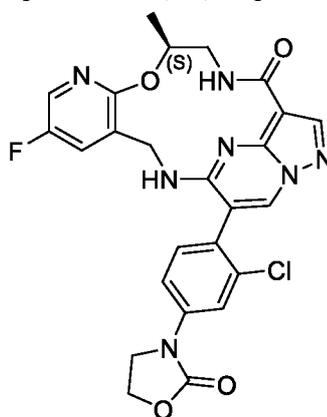


40

20



Стадия 1: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(2-хлор-4-(2-оксаоксазолидин-3-ил)фенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение **40**)



40

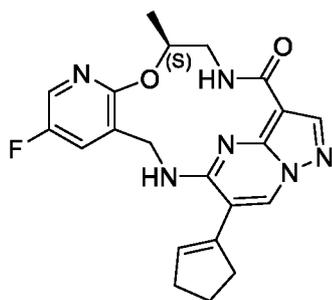
5

В защитной атмосфере аргона (S,1³E,1⁴E)-1⁶-бром-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (50 мг, 0,12 ммоль), 3-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазолидин-2-он (77,5 мг, 0,24 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (8,8 мг, 0,012 ммоль), K₃PO₄ (51 мг, 0,24 ммоль), диоксан (3 мл) и воду (1 мл) добавляли в реакционную колбу и смесь оставляли реагировать при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Экстрагированный раствор объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 40**.

15 МС (ИЭР) m/z 538,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,68 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8,70 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,10–8,00 (m, 2H), 7,97 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,67–7,50 (m, 2H), 5,10–4,93 (m, 2H), 4,53 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 4,17 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 4,01 (dd, J = 14,4, 9,8 Гц, 2H), 3,15 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 1,48 (d, J = 6,0 Гц, 3H).

20 **Пример 41:** Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(циклопент-1-ен-1-ил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение **41**) являлись следующими:



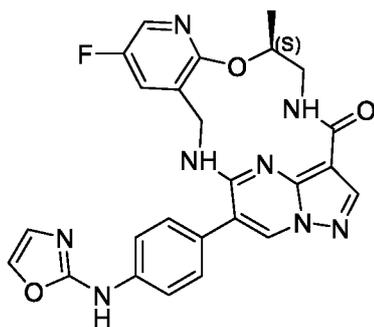
41

Применяя 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан вместо 3-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазолидин-2-она, получали **соединение 41** из примера 41 при помощи способа получения из примера 40.

5 МС (ИЭР) m/z 409,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,53 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 8,11–8,00 (m, 2H), 7,85 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 6,29 (t, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,03 (m, 2H), 4,16 (dd, $J = 14,5, 5,8$ Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 42:** Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(4-(оксазол-2-амино)фенил)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 42**) являлись следующими:



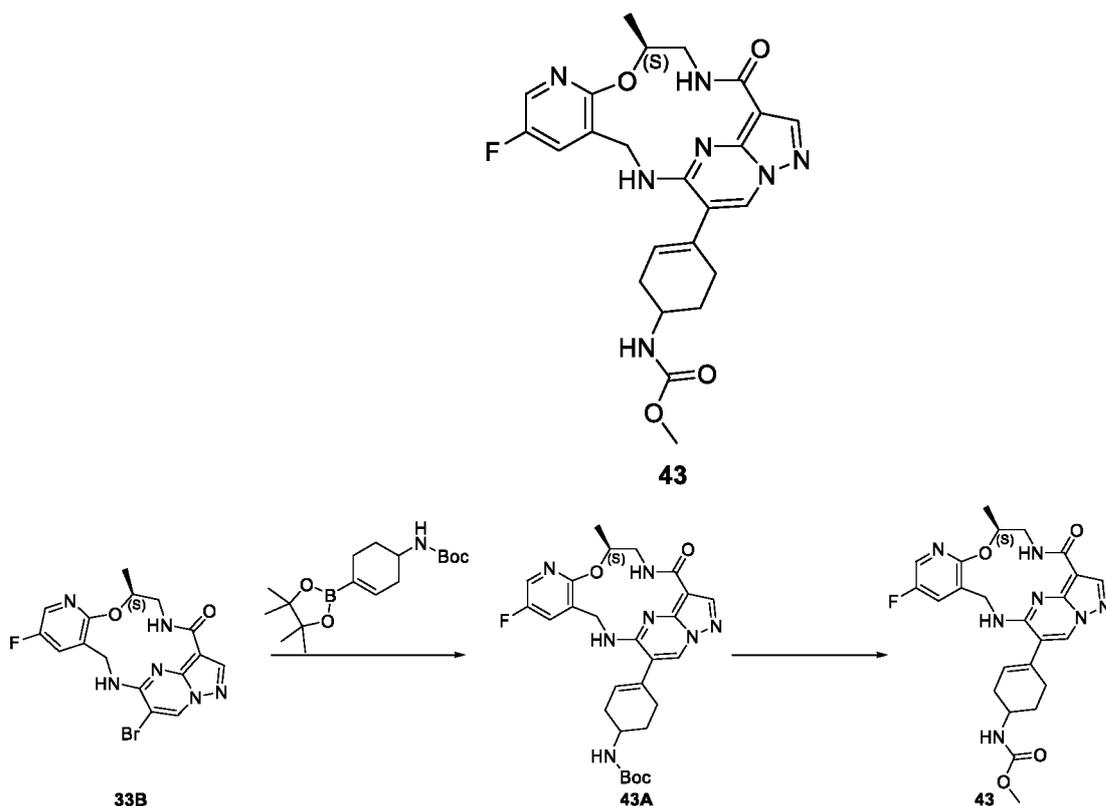
42

15 Применяя 4-(оксазол-2-амино)фенилбороновую кислоту вместо 3-(3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)оксазолидин-2-она, получали **соединение 42** из примера 42 при помощи способа получения из примера 40.

МС (ИЭР) m/z 501,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,63 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,15 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,58 (t, $J = 5,8$ Гц, 2H), 5,02 (m, 2H), 4,11–3,96 (m, 2H), 3,18–3,11 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 43:** Стадии получения метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата (**соединение 43**) являлись следующими:



Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(4-(((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата (соединение 43А)

(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-Бром-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (100 мг, 0,24 ммоль), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (155 мг, 0,48 ммоль), Pd(dppf)₂Cl₂ (17,6 мг, 0,024 ммоль), K₃PO₄ (102 мг, 0,48 ммоль), диоксан (6 мл) и воду (2 мл) добавляли в реакционную колбу. Смесь оставляли реагировать при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды. Полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом. Экстрагированный раствор объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением промежуточного соединения 43А.

МС (ИЭР) *m/z* 538,2 (M+H)⁺.

Стадия 2: Получение метил-(4-(((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамата (соединение 43)

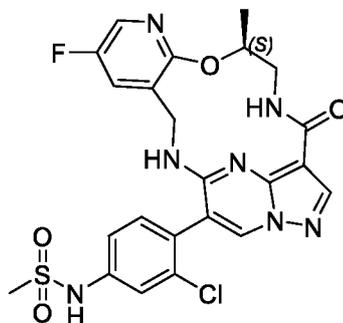
Трет-бутил-(4-(((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)карбамат (80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (10 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления растворителя и получения неочищенного продукта, который растворяли в ДХМ (5 мл) с последующим добавлением ТЭА (45 мг, 0,45 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли метилхлорформиат (21,3 мг, 0,225 ммоль). После добавления водяную баню со льдом удаляли и смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции растворитель удаляли путем концентрирования. Остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения 43.

МС (ИЭР) *m/z* 496,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,60 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,5 Гц, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,3 Гц, 1H),

8,09–7,99 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,29 (t, $J = 6,7$ Гц, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,13–4,93 (m, 2H), 4,15–3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 12,9, 10,1$ Гц, 1H), 2,44–2,51 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,69 (d, $J = 39,3$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

5 **Пример 44:** Получение N-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)метансульфонамида (**соединение 44**):



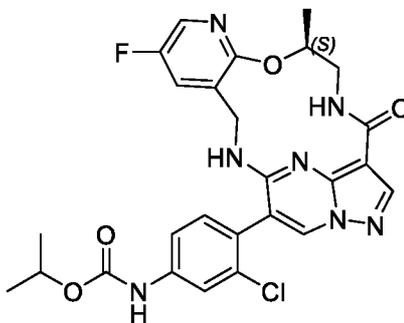
44

Применяя метансульфонилхлорид вместо метилхлорформиата, получали **соединение 44** из примера 44 при помощи способа получения со стадии 3 примера 27.

10 МС (ИЭР) m/z 546,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,67 (dd, $J = 9,0, 3,6$ Гц, 1H), 8,68 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,82–7,70 (m, 1H), 7,66–7,57 (m, 1H), 7,57–7,50 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 5,11–4,91 (m, 2H), 4,10–3,94 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

15 **Пример 45:** Получение изопропил-3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 45**):



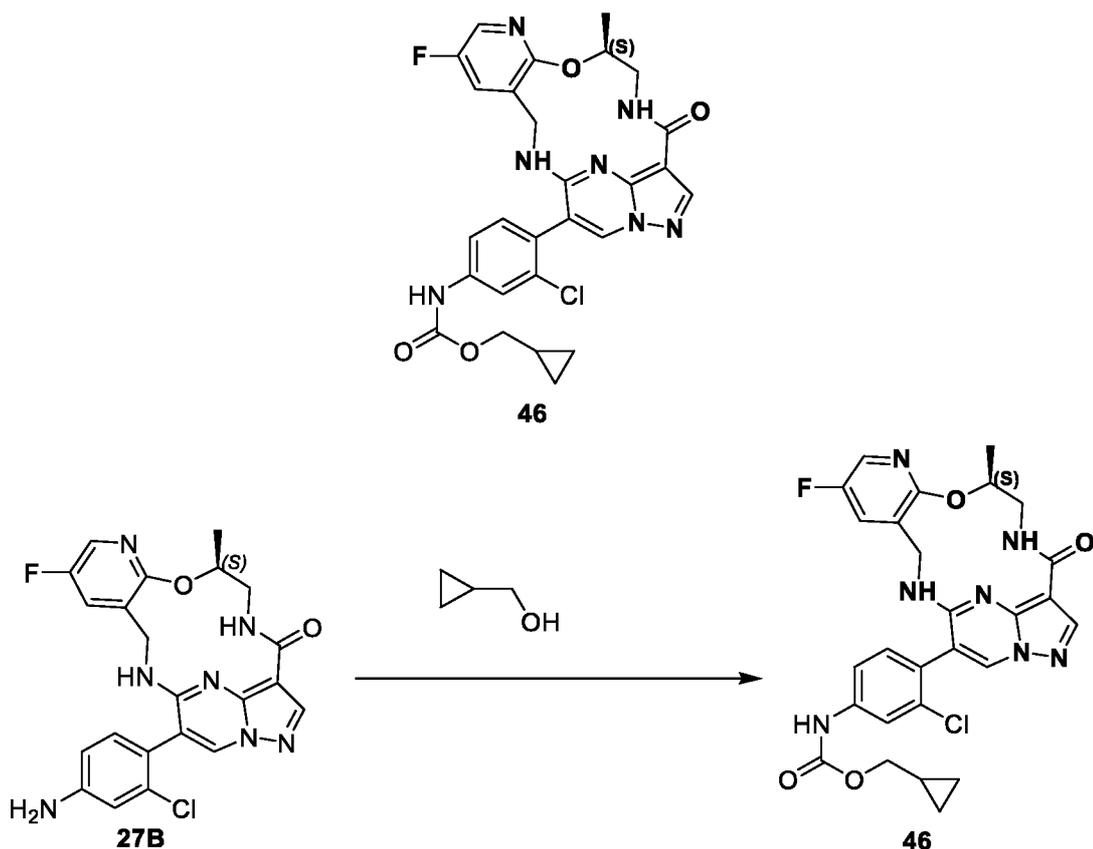
45

Применяя изопропилхлорформиат вместо метилхлорформиата, получали **соединение 45** из примера 45 при помощи способа получения со стадии 3 примера 27.

20 МС (ИЭР) m/z 554,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,04 (d, $J = 1,7$ Гц, 1H), 9,68 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Гц, 1H), 8,67 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07–7,95 (m, 2H), 7,86 (dd, $J = 10,4, 2,1$ Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,42 (dd, $J = 26,8, 8,4$ Гц, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,10–3,93 (m, 2H), 3,21–3,09 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,30 (d, $J = 6,2$ Гц, 6H).

25 **Пример 46:** Получение циклопропилметил-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксадиаза-2,8-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 46**):



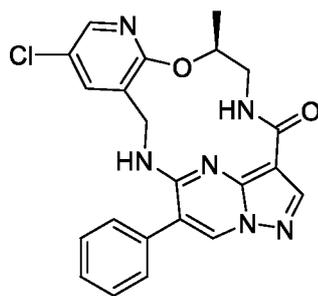
5 **Стадия 1:** Получение циклопропилметил-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксадиаза-2,8-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (соединение **46**)

10 (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Амино-2-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (70 мг, 0,15 ммоль), DIPEA (58 мг, 0,45 ммоль) и CDI (97,2 мг, 0,6 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и смесь оставляли реагировать в течение ночи при 40°C. К указанной выше реакционной смеси по каплям добавляли циклопропилметанол (21,6 мг, 0,3 ммоль). После добавления смесь оставляли дополнительно реагировать в течение ночи при 40°C. После завершения реакции смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения **46**.

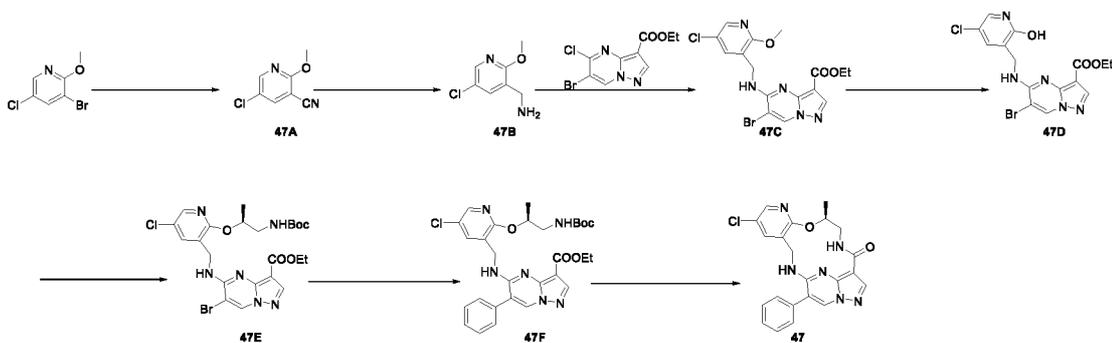
МС (ИЭР) m/z 566,2 (M+H)⁺

15 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,68 (dd, *J* = 9,0, 3,7 Гц, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 8,12 (d, *J* = 1,2 Гц, 1H), 8,06–7,98 (m, 2H), 7,85 (dd, *J* = 12,9, 2,1 Гц, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,43 (dd, *J* = 26,3, 8,4 Гц, 1H), 5,09–4,92 (m, 2H), 4,07–3,97 (m, 4H), 3,14 (t, *J* = 11,8 Гц, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,18 (m, 1H), 0,61–0,51 (m, 2H), 0,38–0,31 (m, 2H).

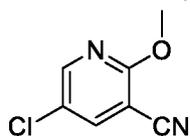
20 **Пример 47:** Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-4⁵-хлор-6-метил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение **47**) являлись следующими:



47



Стадия 1: Получение 5-хлор-2-метоксиникотинонитрила (соединение 47А)



47А

5

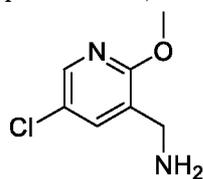
3-Бром-5-хлор-2-метоксипиридин (22,0 г, 100,0 ммоль) растворяли в ДМФА (200,0 мл) и добавляли цианид цинка (17,5 г, 150,0 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (23,0 г, 20,0 ммоль) при комнатной температуре, а затем реакционную смесь продували азотом. Наконец, в защитной атмосфере азота смесь оставляли реагировать при 120°C в течение 6 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в этилацетат и фильтровали через диатомит. Фильтрат вливали в воду и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 47А**.

10

МС (ИЭР) m/z 169,6 (M+H)⁺

15

Стадия 2: Получение (5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метанамина (соединение 47В)



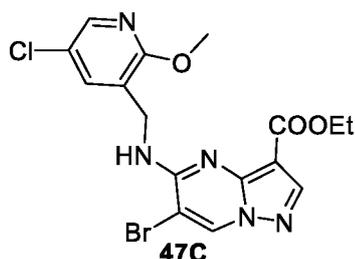
47В

5-Хлор-2-метоксиникотинонитрил (8,4 г, 50,0 ммоль) растворяли в ТГФ (80,0 мл), добавляли раствор борана в ТГФ (150,0 мл, 1 М раствор в ТГФ, 150,0 ммоль) на водяной бане со льдом и после добавления реакционную смесь перемешивали и оставляли реагировать при 60°C в течение 8 ч. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли метанол для гашения избытка борана. Затем, после фильтрования, фильтрат выпаривали досуха и остаток подвергали колоночной хроматографии с получением **соединения 47В**.

20

МС (ИЭР) m/z 173,6 (M+H)⁺.

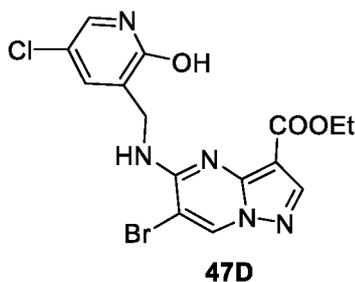
Стадия 3: Получение этил-6-бром-5-(((5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 47C**)



5 Этил-5-хлор-6-бромпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (6,1 г, 20,0 ммоль) растворяли в этаноле, а затем добавляли (5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метанамин (3,5 г, 20,0 ммоль) и DIPEA (5,1 г, 40,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения реакции этанол удаляли путем концентрирования при пониженном давлении, а затем добавляли воду. Водную фазу три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с
10 получением **соединения 47C**.

МС (ИЭР) *m/z* 441,7 (M+H)⁺.

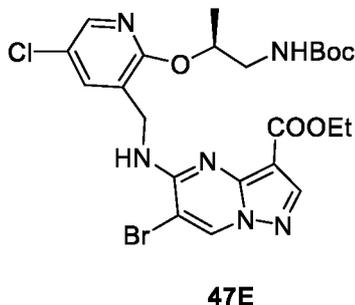
Стадия 4: Получение этил-6-бром-5-(((5-хлор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)амино)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 47D**)



15 Этил-6-бром-5-(((5-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)метил)амино)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4,4 г, 10,0 ммоль) растворяли в растворе HCl в 1,4-диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль), а затем смесь перемешивали и оставляли реагировать в течение ночи при 70°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 47D**.

20 МС (ИЭР) *m/z* 427,7 (M+H)⁺.

Стадия 5: Получение этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-хлорпиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 47E**)

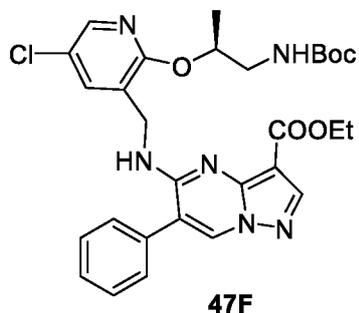


25 Этил-6-бром-5-(((5-хлор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)амино)амино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (3,4 г, 8,0 ммоль) растворяли в ТГФ (15,0 мл), а затем последовательно добавляли *tert*-бутил-(R)-(2-гидроксипропил)карбамат (1,68 г, 9,6 ммоль) и PPh₃ (3,15 г, 12,0 ммоль). Наконец, в защитной атмосфере азота медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (2,4 г, 12,0 ммоль). После добавления реакционную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в

течение 3 ч. После завершения реакции раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 47E**.

МС (ИЭР) m/z 584,1 (M+H)⁺

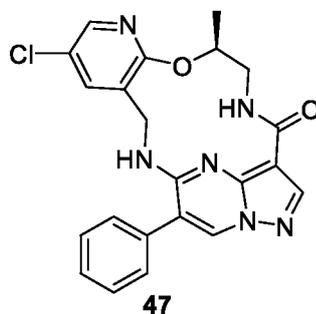
5 **Стадия 6:** Получение этил-(S)-6-фенил-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-хлорпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 47F**)



10 В защитной атмосфере азота этил-(S)-6-бром-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-хлорпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (582,0 мг, 1,0 ммоль), фенолбороновую кислоту (147 мг, 1,2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (73,2 мг, 0,1 ммоль) и K₂CO₃ (414,0 мг, 3,0 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (3:1, 16,0 мл) и, наконец, реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду и водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 47F**.

15 МС (ИЭР) m/z 582,1 (M+H)⁺

Стадия 7: Получение (S,1³E,1⁴E)-4⁵-хлор-6-метил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 47**)



20 Этил-(S)-6-фенил-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-хлорпиридин-3-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (348,0 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ.

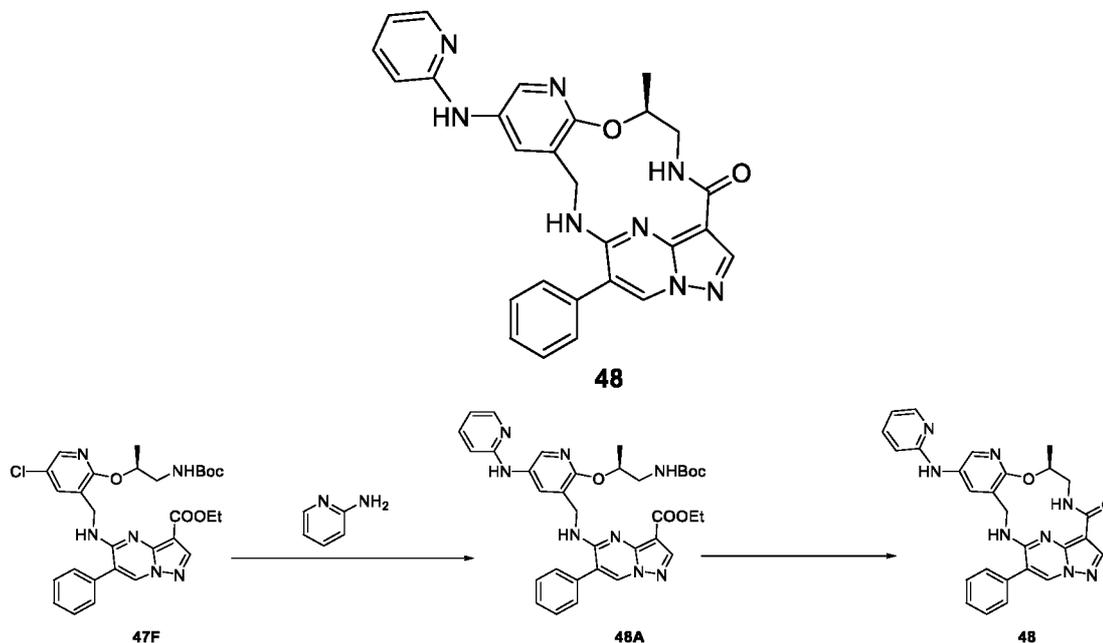
25 Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и отделяли остаток путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 47** из примера 50.

МС (ИЭР) m/z 435,1 (M+H)⁺

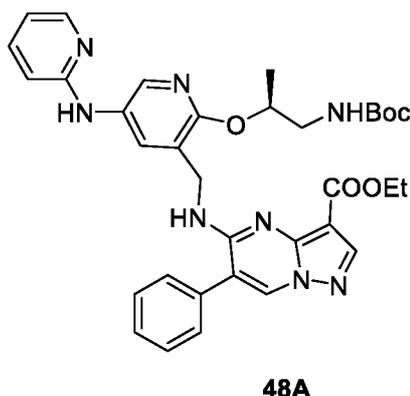
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,59 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,13–8,02 (m, 3H), 7,94 (d, $J = 2,7$

Гц, 1H), 7,63–7,49 (m, 5H), 5,14–5,04 (m, 1H), 4,99 (dd, $J = 14,4, 6,3$ Гц, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 13,2, 10,2$ Гц, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

Пример 48: Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-6-метил-1⁶-фенил-4⁵-(пиридин-2-иламино)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 48) являлись следующими:



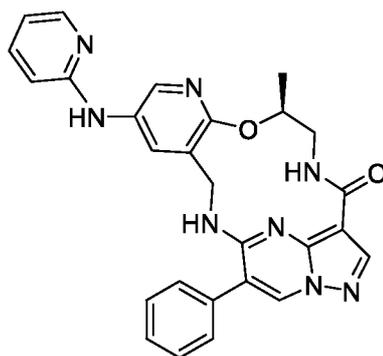
Стадия 1: Получение этил-(S)-5-((((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-(пиридин-2-иламино)пиридин-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 48A)



В защитной атмосфере азота этил-(S)-6-фенил-5-((((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-хлорпиридин-3-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (580,0 мг, 1,0 ммоль) растворяли в *tert*-бутаноле (30,0 мл) и последовательно добавляли 2-аминопиридин (122,0 мг, 1,3 ммоль), Pd₂(dba)₃ (91,5 мг, 0,1 ммоль), BrettPhos (107,2 мг, 0,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (984,0 мг, 3,0 ммоль) при комнатной температуре и указанную выше смесь оставляли реагировать при 110°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 48A.

МС (ИЭР) m/z 639,3 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (S,1³E,1⁴E)-6-метил-1⁶-фенил-4⁵-(пиридин-2-иламино)-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 48)



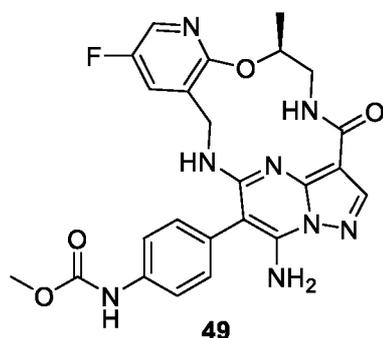
48

Этил-(S)-5-((((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-(пиридин-2-иламино)пиридин-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (382,0 мг, 0,60 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения 48 из примера 51.

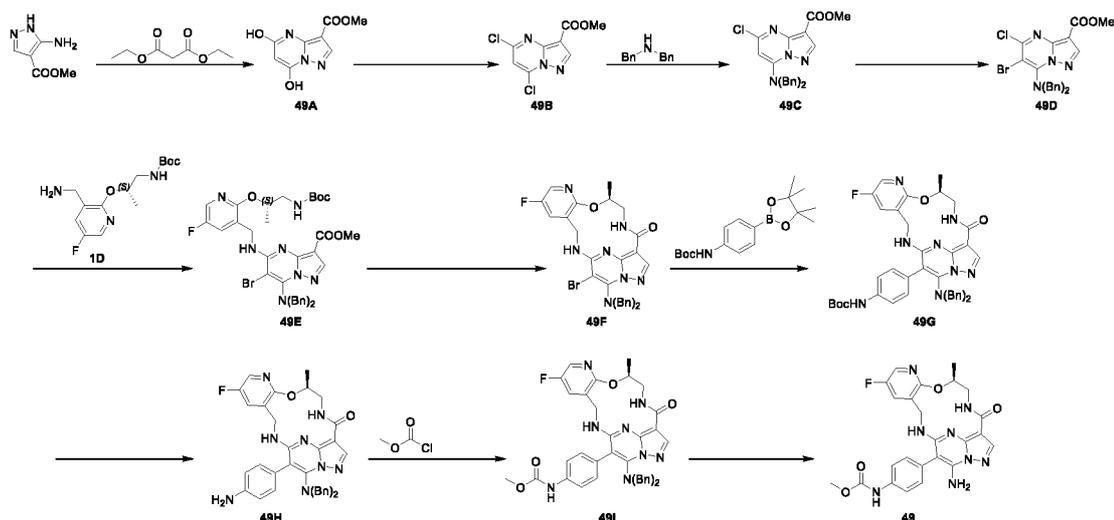
МС (ИЭР) m/z 493,5 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,67 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Гц, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23–8,17 (m, 2H), 8,13 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,07 (dd, $J = 5,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,61–7,49 (m, 6H), 6,76–6,67 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,99 (dd, $J = 14,2, 5,7$ Гц, 1H), 4,10–3,95 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

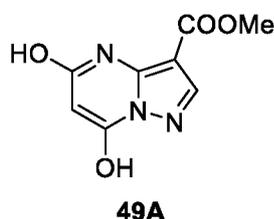
Пример 49: Стадии получения метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (соединение 49) являлись следующими:



49



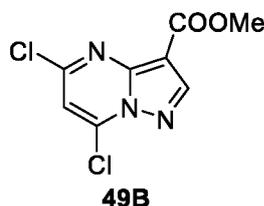
Стадия 1: Получение метил-5,7-дигидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 49А)



5 Метил-5-амино-1*H*-пиразол-4-карбоксилат (28,2 г, 200,0 ммоль) растворяли в метаноле и последовательно добавляли диэтилмалонат (64,0 г, 400,0 ммоль) и метоксид натрия (32,4 г, 600,0 ммоль) на водяной бане со льдом. Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом. Твердое вещество растворяли в воде, а затем добавляли хлористоводородную кислоту для доведения pH до 1. Осаждалось большое количество твердого вещества, которое фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили с получением соединения 49А.

МС (ИЭР) m/z 210,1 (M+H)⁺

15 **Стадия 2:** Получение метил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 49В)

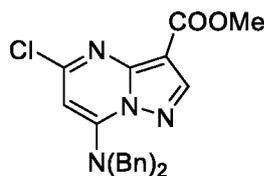


20 На водяной бане со льдом в реакционную колбу, содержащую метил-5,7-дигидроксипиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (10,45 г, 50,0 ммоль), добавляли POCl₃ (100 мл), а затем по каплям медленно добавляли *N,N*-диметилфениламин (15,1 г, 125,0 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 80°C, а затем оставляли реагировать при указанной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь медленно вливали в ледяную воду для гашения реакции. Полученную смесь два раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 49В.

25 МС (ИЭР) m/z 246,0 (M+H)⁺.

Стадия 3: Получение метил-5-хлор-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата

(соединение 49C)

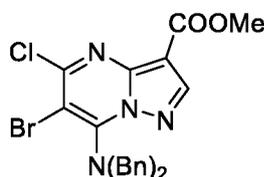


49C

Метил-5,7-дихлорпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (7,35 г, 30,0 ммоль) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана и ДХМ (диоксан/ДХМ = 15,0 мл/30,0 мл) и последовательно добавляли DIPEA (7,7 г, 60,0 ммоль) и дибензиламин (7,1 г, 36,0 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления избытка POCl₃. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 49C**.

МС (ИЭР) *m/z* 407,1 (M+H)⁺.

10 **Стадия 4:** Получение метил-6-бром-5-хлор-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 49D**)

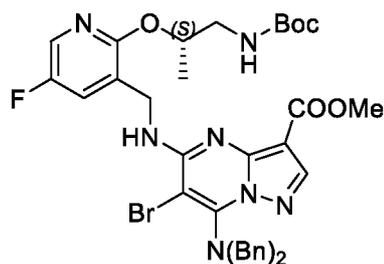


49D

15 Метил-5-хлор-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (8,2 г, 20,0 ммоль) растворяли в ДХМ и добавляли NBS (4,3 г, 24,0 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 49D**.

МС (ИЭР) *m/z* 485,0 (M+H)⁺.

20 **Стадия 5:** Получение метил-(*S*)-6-бром-5-((((2-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 49E**)

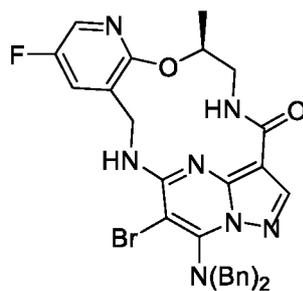


49E

25 Метил-6-бром-5-хлор-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (7,26 г, 15,0 ммоль) растворяли в этаноле, а затем добавляли *трет*-бутил-(*S*)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-илокси)пропил)карбамат (6,78 г, 22,5 ммоль) и DIPEA (5,8 г, 45,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 49E**.

МС (ИЭР) *m/z* 748,7 (M+H)⁺

30 **Стадия 6:** Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-бром-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 49F**)

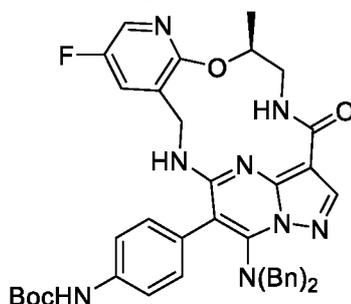


49F

Метил-(*S*)-6-бром-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (7,47 г, 10,0 моль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (4,8 г, 200,0 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (19,32 г, 150,0 ммоль) и FDPP (19,2 г, 50,0 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную систему концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток отделяли путем C-18 обращенно-фазового препаративного разделения с получением **соединения 49F**.

МС (ИЭР) m/z 630,2 (M+H)⁺

Стадия 7: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-((4-*трет*-бутилоксикарбониламино)фенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 49G**)

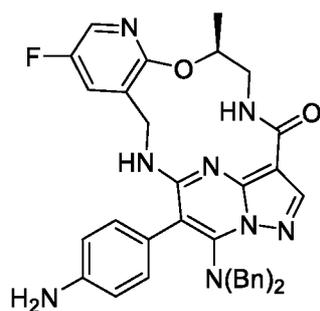


49G

В защитной атмосфере азота (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-бром-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (6,29 г, 10,0 ммоль) и сложный пинаколовый эфир 4-*трет*-бутилоксикарбониламинофенилбороновой кислоты (3,83 г, 12,0 ммоль) добавляли в реакционную колбу, содержащую смесь 1,4-диоксан/вода (60,0 мл), а затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,2 г, 1,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,84 г, 30,0 ммоль) и, наконец, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 49G**.

МС (ИЭР) m/z 729,8 (M+H)⁺

Стадия 8: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-амино)фенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 49H**)

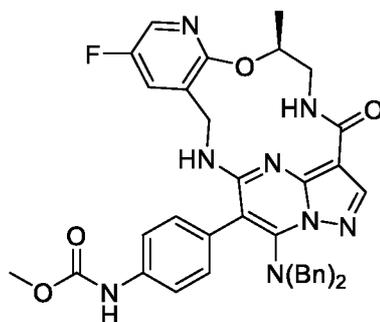


49H

(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-((4-*Трет*-бутилоксикарбониламино)фенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*α*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (3,28 г, 4,5 ммоль) растворяли в ДХМ (60,0 мл), а затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением **соединения 49H**.

МС (ИЭР) *m/z* 629,8 (M+H)⁺

Стадия 9: Получение метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*α*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (**соединение 49I**)

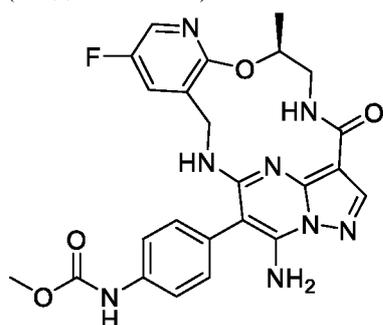


49I

(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-Амино)фенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*α*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (628 мг, 1,0 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл), а затем добавляли DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) на водяной бане со льдом и, наконец, медленно по каплям добавляли метилхлорформиат (141 мг, 1,5 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 49I**.

МС (ИЭР) *m/z* 687,3 (M+H)⁺

Стадия 10: Получение метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*α*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (**соединение 49J**)



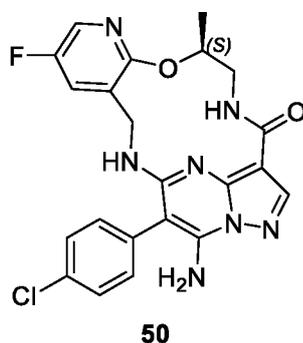
49J

Метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамат (68,6 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (150,0 мг, 1,0 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем смесь перемешивали и оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 49** из примера 52.

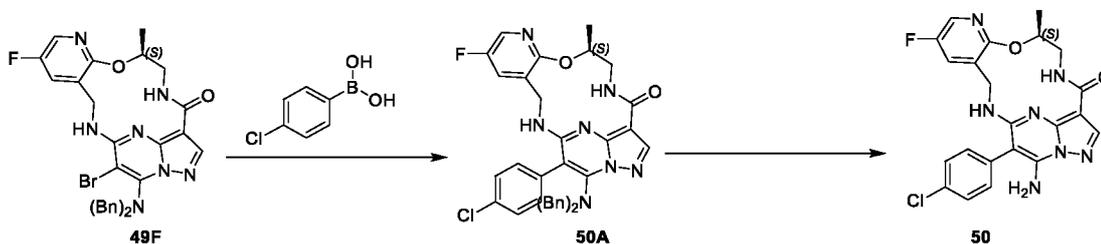
МС (ИЭР) *m/z* 507,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,89 (d, *J* = 6,9 Гц, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,72–7,64 (m, 3H), 7,25 (d, *J* = 18,1 Гц, 2H), 6,99 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,11 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

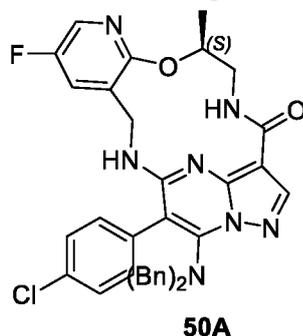
Пример 50: Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 50**) являлись следующими:



15



Стадия 1: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-((4-хлорфенил)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-1,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 50A**)



20

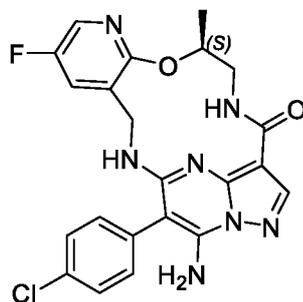
В защитной атмосфере азота (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-бром-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-1,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (6,29 г, 10,0 ммоль) и 4-хлорфенилбороновую кислоту (1,87 г, 12,0 ммоль) добавляли в реакционную колбу, содержащую смесь 1,4-диоксан/вода (60,0 мл), а затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (1,2 г, 1,0 ммоль) и Cs₂CO₃ (9,84 г, 30,0 ммоль). Затем смесь два раза продували азотом и, наконец, реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной

25

хроматографии с получением **соединения 50A**.

МС (ИЭР) m/z 648,2 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-хлорфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 50**)



50

5

Метил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамат (64,7 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл), а затем добавляли трифторметансульфовую кислоту (150 мг, 1,0 ммоль) на водяной бане со льдом и смесь оставляли реагировать в течение 2 ч на водяной бане со льдом. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 50**.

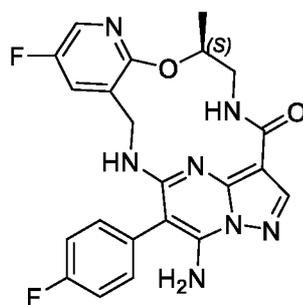
10

МС (ИЭР) m/z 468,1 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,70–7,58 (m, 3H), 7,35 (d, $J = 18,6$ Гц, 2H), 7,03 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,88 (s, 2H), 5,08–4,88 (m, 2H), 4,00 (m, $J = 13,2, 9,1, 4,0$ Гц, 1H), 3,84 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,10 (m, $J = 13,5, 10,1, 1,4$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

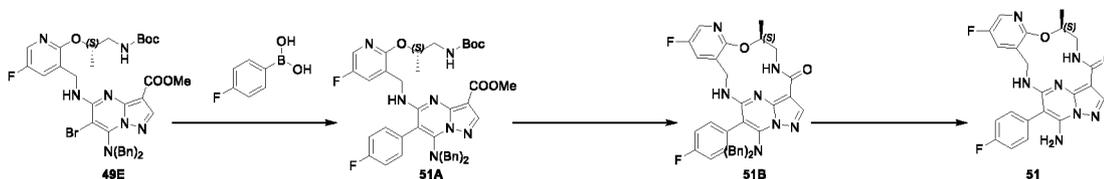
15

Пример 51: Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-фторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 51**) являлись следующими:



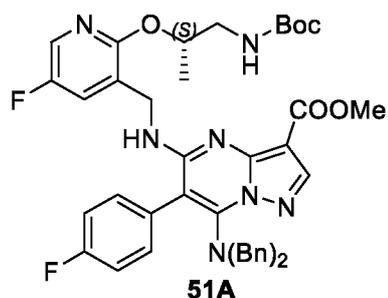
51

20



Стадия 1: Получение метил-(*S*)-5-(((2-(((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-6-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 51A**)

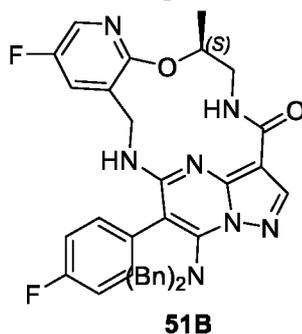
25



В защитной атмосфере азота метил-(*S*)-6-бром-5-(((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3- карбоксилат (1,5 г, 2,0 ммоль), *n*-фторфенилбороновую кислоту (848,0 мг, 1,2 ммоль), Xphos Pd G₃ (180 мг, 0,1 ммоль), Xphos (224 мг, 0,2 ммоль) и K₃PO₄ (1,27 г, 3,0 ммоль) растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода (3:1, 16,0 мл) и, наконец, смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию смесь вливали в воду и водную фазу два раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 51A**.

МС (ИЭР) m/z 764,3 (M+H)⁺

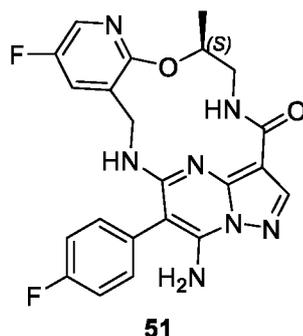
Стадия 2: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1⁶-(4-фторфенил)-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-9-она (**соединение 51B**)



Метил-(*S*)-5-(((2-((1-(((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)-6-(4-фторфенил)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (610,0 мг, 0,80 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (288 мг, 12,09 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (15,78 г, 122,08 ммоль) и FDPP (2,95 г, 7,69 ммоль). После добавления реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную систему концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток отделяли путем C-18 обращенно-фазового препаративного разделения с получением **соединения 51B**.

МС (ИЭР) m/z 632,3 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-фторфенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-9-она (**соединение 51**)

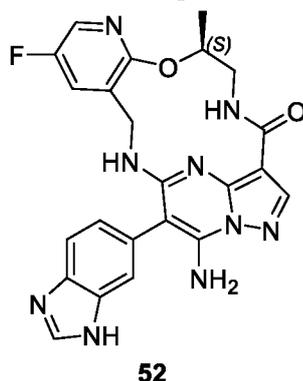


(*S,1^3E,1^4E*)-1⁷-(Дибензиламино)-4⁵-фтор-1⁶-(4-фторфенил)-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (63,1 мг, 0,1 ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (150 мг, 1,0 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 51**.

МС (ИЭР) m/z 452,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,90 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,38 (dd, *J* = 20,5, 7,4 Гц, 4H), 7,00 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 6,83 (s, 2H), 5,06–4,89 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,86 (dd, *J* = 14,7, 5,7 Гц, 1H), 3,18–3,06 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

Пример 52: Получение (*S,1^3E,1^4E*)-1⁷-амино-1⁶-(1H-бензо[*d*]имидазол-6-ил)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 52**):

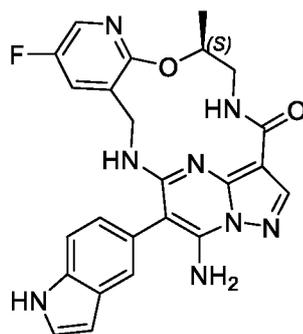


Применяя *трет*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[*d*]имидазол-1-карбоксилат вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 52** из примера 52 при помощи способа получения из примера 51.

МС (ИЭР) m/z 474,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,63 (s, 1H), 9,94 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,1 Гц, 1H), 7,74–7,61 (m, 1H), 7,61–7,48 (m, 1H), 7,19–7,04 (m, 1H), 6,99 (q, *J* = 5,6 Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,09–4,86 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,91–3,77 (m, 1H), 3,12 (dd, *J* = 13,1, 10,3 Гц, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

Пример 53: Получение (*S,1^3E,1^4E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-(1H-индол-5-ил)-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 53**):



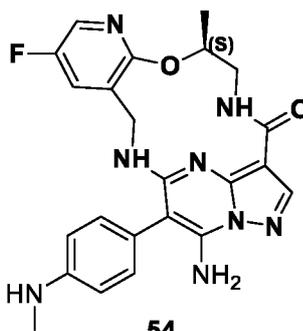
53

Применяя *tert*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 53** из примера 53 при помощи способа получения из примера 51.

5 МС (ИЭР) m/z 473,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,15 (s, 1H), 9,93 (dd, $J = 17,5, 9,0$ Гц, 1H), 8,10–7,97 (m, 2H), 7,81–7,56 (m, 2H), 7,15–6,90 (m, 2H), 6,79–6,41 (m, 2H), 6,65 (m, 1H), 4,98 (d, $J = 27,9$ Гц, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,46 (dd, $J = 15,8, 8,2$ Гц, 2H), 3,12 (t, $J = 11,8$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 54:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(4-(метиламино)фенил)-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 54**):



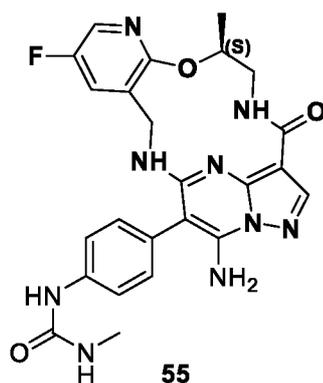
54

Применяя *tert*-бутилметил-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 54** из примера 54 при помощи способа получения из примера 51.

15 МС (ИЭР) m/z 463,3(M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,11–6,94 (m, 3H), 6,75 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 6,49 (s, 2H), 5,94 (q, $J = 5,0$ Гц, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,15–3,07 (m, 1H), 2,77 (d, $J = 4,8$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 55:** Получение 1-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)-3-метилмочевины (**соединение 55**):

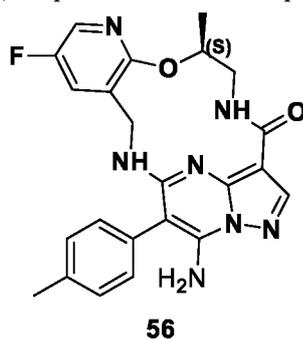


Применяя 1-метил-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)мочевину вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 55** из примера 55 при помощи способа получения из примера 51.

5 МС (ИЭР) m/z 506,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,89 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 14,1$ Гц, 2H), 7,17 (d, $J = 18,4$ Гц, 2H), 7,00 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,06 (q, $J = 4,6$ Гц, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 14,6, 5,8$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J = 12,9, 10,3$ Гц, 1H), 2,68 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

10 **Пример 56:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(*n*-метилфенил)-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 56**):

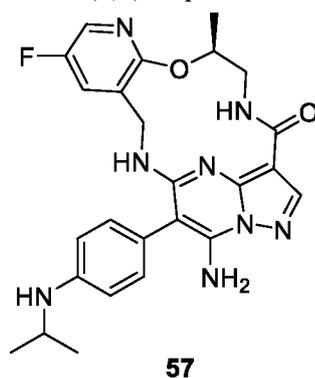


Применяя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-диил)толуол вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 56** из примера 56 при помощи способа получения из примера 51.

15 МС (ИЭР) m/z 448,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,89 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,29–7,16 (m, 2H), 6,97 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,0, 10,3$ Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

20 **Пример 57:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-(4-(изопропиламино)фенил)-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 57**):

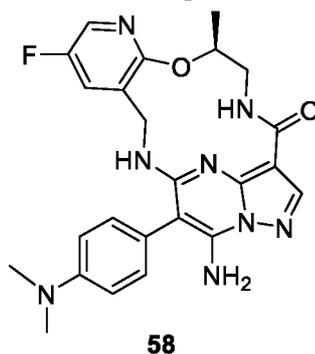


Применяя сложный пинаколовый эфир 4-изопропиламинофенилбороновой кислоты вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 57** из примера 57 при помощи способа получения из примера 51.

МС (ИЭР) m/z 491,2 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,07–6,95 (m, 3H), 6,80–6,69 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,76 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 4,97 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,90 (dd, *J* = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,16–3,05 (m, 1H), 1,45 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H), 1,20 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Гц, 6H).

- 10 **Пример 58:** Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-(диметиламино)фенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 58**):

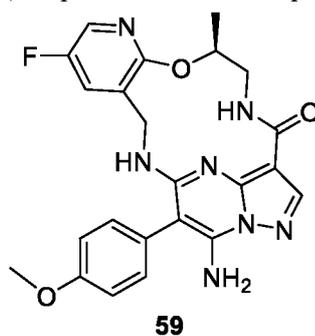


Применяя сложный пинаколовый эфир 4-(*N,N*-диметиламино)фенилбороновой кислоты вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 58** из примера 58 при помощи способа получения из примера 51.

- 15 МС (ИЭР) m/z 477,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91 (d, *J* = 9,0 Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,71 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,19–7,07 (m, 2H), 7,02–6,90 (m, 3H), 6,54 (s, 2H), 5,07–4,89 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (dd, *J* = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,11 (dd, *J* = 13,0, 10,3 Гц, 1H), 2,53 (s, 6H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

- 20 **Пример 59:** Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-(4-метоксифенил)-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 59**):

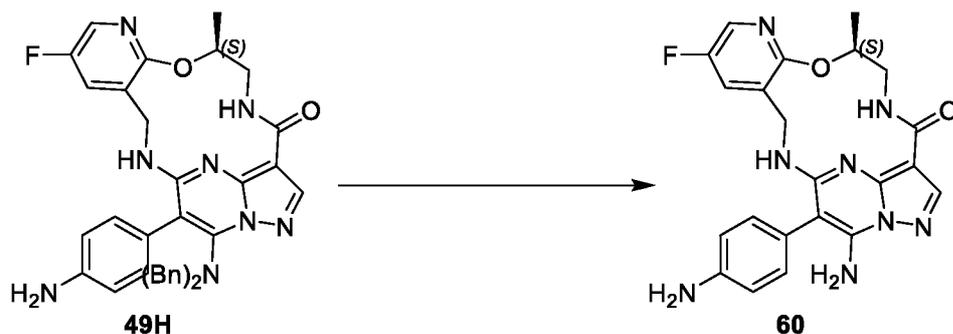
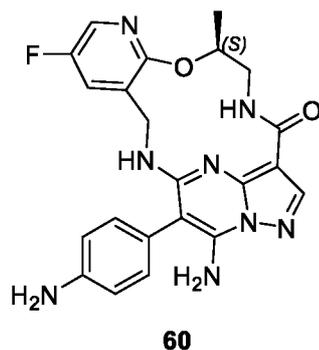


Применяя сложный пинаколовый эфир 4-(*N,N*-диметиламино)фенилбороновой кислоты вместо *n*-фторфенилбороновой кислоты, получали **соединение 59** из примера 59 при помощи способа получения из примера 51.

- 25 МС (ИЭР) m/z 464,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,90 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,33–7,12 (m, 4H), 6,97 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,07–4,89 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,85 (s, 4H), 3,16–3,07 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

- 30 **Пример 60:** Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-1⁶-(4-аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 60**) являлись следующими:



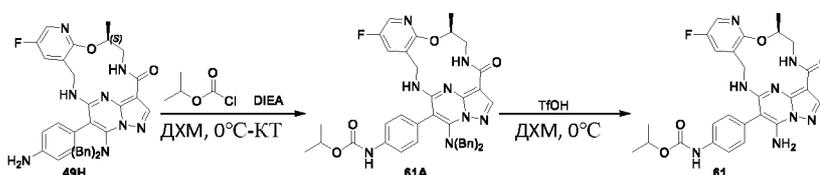
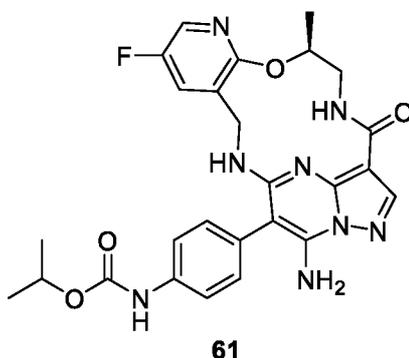
Стадия 1: Получение *(S,1^{3E},1^{4E})-1⁷-амино-1⁶-(4-аминофенил)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 60)*

5 *(S,1^{3E},1^{4E})-1⁶-(4-Амино)фенил)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (62,8 мг, 0,1 ммоль)* растворяли в ДХМ (10,0 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (150 мг, 1,0 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток
10 отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 60**.

МС (ИЭР) m/z 449,2 (M+H)⁺.

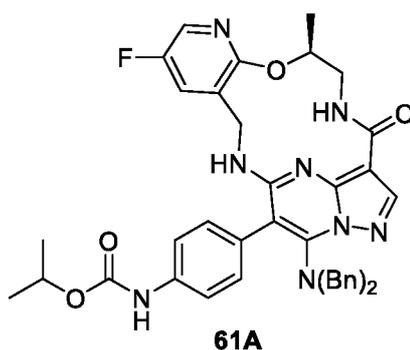
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,91 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6,50 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,1, 10,3$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

15 **Пример 61:** Стадии получения изопропил-4-((*S,1^{3E},1^{4E})-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (**соединение 61**) являлись следующими:*



20 **Стадия 1:** Получение изопропил-4-((*S,1^{3E},1^{4E})-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-*

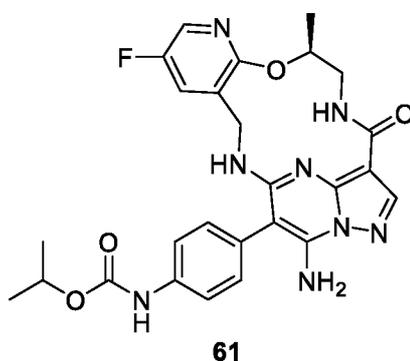
2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (соединение 61А)



5 (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Амино)фенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1¹²,6-диметил-5-окса-2,8-диаза-
1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (628 мг, 1,0 ммоль)
растворяли в ДХМ (10,0 мл), а затем добавляли DIPEA (387 мг, 3,0 ммоль) на водяной бане со льдом
и, наконец, медленно по каплям добавляли изопропилхлорформиат (183,0 мг, 1,5 ммоль) на водяной
бане со льдом. После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и
оставляли реагировать при перемешивании в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную
10 смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли и очищали путем колоночной
хроматографии с получением соединения 61А.

МС (ИЭР) m/z 715,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: Получение изопропил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-
1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата
15 (соединение 61)

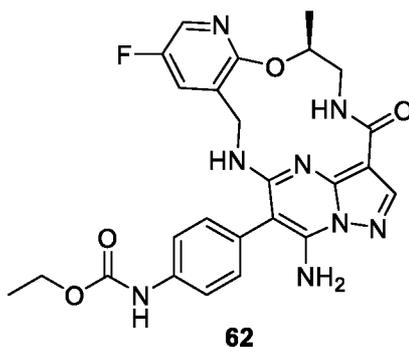


Изопропил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-
пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамат (68,6 мг, 0,1
ммоль) растворяли в ДХМ (10,0 мл) и добавляли трифторметансульфовую кислоту (150 мг, 1,0
20 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем смесь оставляли реагировать на водяной бане со льдом в
течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном
давлении и остаток отделяли и очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с
получением соединения 61.

МС (ИЭР) m/z 535,2 (M+H)⁺.

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц,
1H), 7,69 (dd, J = 8,6, 3,9 Гц, 3H), 7,32–7,14 (m, 2H), 6,98 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,06–4,97 (m,
1H), 4,97–4,88 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (dd, J = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,11 (dd, J = 13,1, 10,3 Гц, 1H), 1,46
(d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 6,2 Гц, 6H).

Пример 62: Получение этил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-
пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (соединение
30 62):

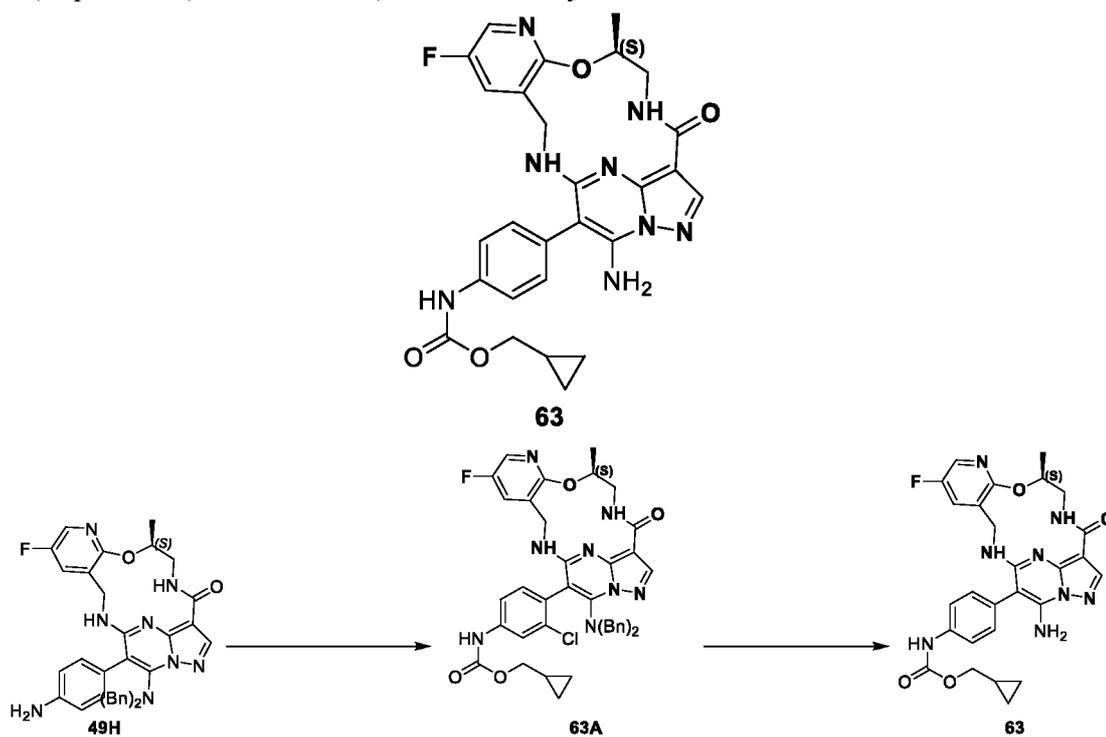


Применяя этилхлорформиат вместо изопропилхлорформиата, получали **соединение 62** из примера 62 при помощи способа получения из примера 61.

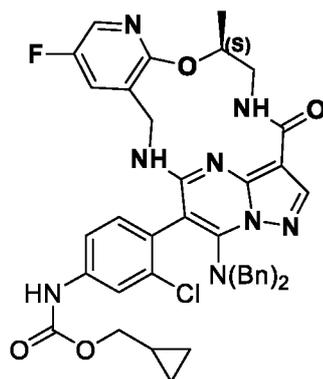
МС (ИЭР) m/z 521,2 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,94–9,84 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,24 (d, $J = 19,7$ Гц, 2H), 6,99 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,1, 10,2$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

- 10 **Пример 63:** Стадии получения циклопропилметил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 63**) являлись следующими:



- 15 **Стадия 1:** Получение циклопропилметил-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 63A**)

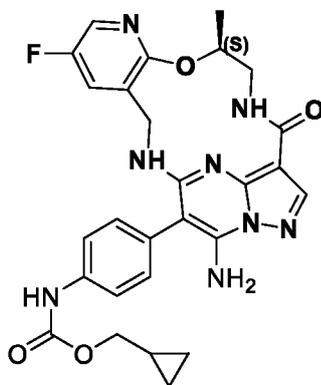


63A

5 (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Аминофенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-
 пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (160 мг, 0,25 ммоль) и DIPEA (97 мг,
 0,75 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), а затем в реакционную колбу добавляли CDI (203 мг, 1,25
 ммоль). Смесь оставляли реагировать в течение ночи при 40°C, а затем по каплям добавляли
 циклопропилметанол (36 мг, 0,5 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать в течение
 10 ночи при 40°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном
 давлении и остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения**
63А.

МС (ИЭР) m/z 761,3 (M+H)⁺.

Стадия 2: Получение циклопропилметил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-
 5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-
 ил)фенил)карбамата (**соединение 63**)



63

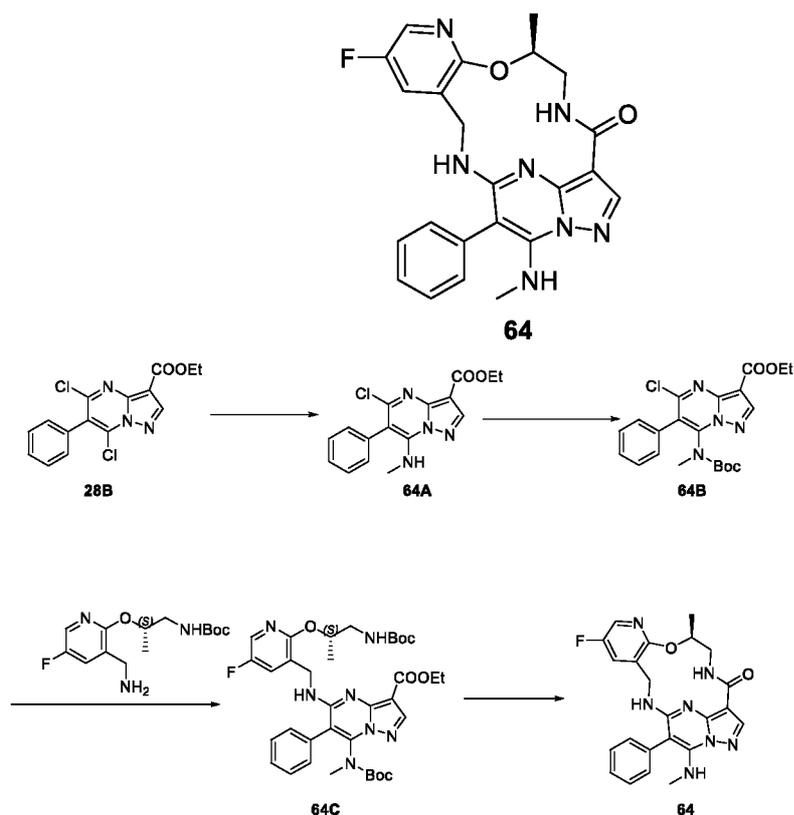
15 Циклопропилметил-(3-хлор-4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-
 2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамат (160
 мг, 0,2 ммоль) и дихлорметан (10 мл) добавляли в реакционную колбу и добавляли палладий на
 20 углероде (100 мг) и гидроксид палладия (100 мг). Вводили водород для замены воздуха, а затем смесь
 оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции
 реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем
 препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 63**.

МС (ИЭР) m/z 547,2 (M+H)⁺.

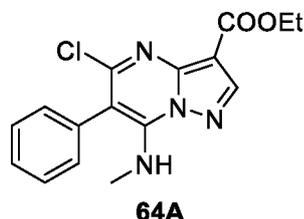
1¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,91–9,83 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,71–7,63 (m,
 3H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,05–4,88 (m, 3H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 14,6,
 5,7 Гц, 1H), 3,10 (dd, J = 12,9, 10,2 Гц, 1H), 2,39–2,28 (m, 3H), 2,14–2,01 (m, 2H), 1,78 (q, J = 10,4 Гц,
 1H), 1,63 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,1 Гц, 2H).

Пример 64: Стадии получения (S,1³E,1⁴E)-4⁵-фтор-6-метил-1⁷-(метиламино)-1⁶-фенил-5-окса-2,8-

диаза-1(5,3)-пиразолопиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 64**) являлись следующими:



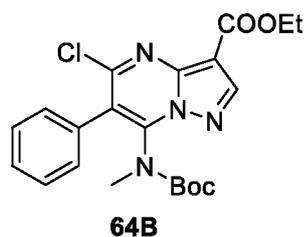
- 5 **Стадия 1:** Получение этил-5-хлор-7-(метиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 64А**)



Этил-5,7-дихлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,5 г, 4,46 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанамина в ТГФ и этаноле (100 мл), а затем добавляли K_2CO_3 (617 мг, 4,46 ммоль). Указанную выше реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в воду, в результате чего осаждалось большое количество твердого вещества желтого цвета, которое фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили с получением **соединения 64А**.

МС (ИЭР) m/z 331,1 ($M+H$)⁺.

- 15 **Стадия 2:** Получение этил-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино)-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 64В**)

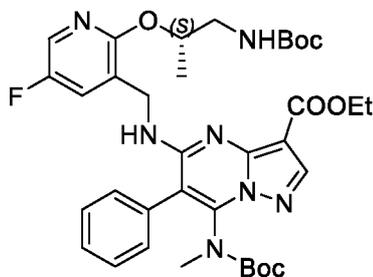


Этил-5-хлор-7-(метиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,26 г, 3,81 ммоль) растворяли в ДХМ, а затем добавляли DMAP (47 мг, 0,38 ммоль). Реакционную систему

охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем по каплям медленно добавляли (Boc)₂O (1,66 г, 7,62 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 64В**.

5 МС (ИЭР) *m/z* 431,1 (M+H)⁺.

Стадия 3: Получение этил-(S)-7-(((*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино)-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси]-5-фторпиридин)этил-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 64С**)

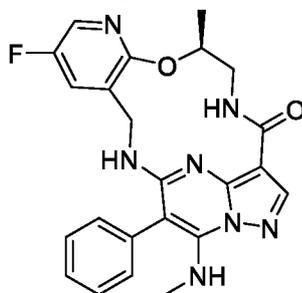


64С

10 Этил-7-(((*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино)-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (1,44 г, 3,34 ммоль) растворяли в этаноле, а затем добавляли *трет*-бутил-(S)-2-(((аминометил)-5-фторпиридин-2-илокси)пропил)карбамат (1,5 г, 5,01 ммоль) и DIPEA (1,30 г, 10,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 64С**.

15 МС (ИЭР) *m/z* 694,3 (M+H)⁺.

Стадия 4: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-4⁵-фтор-6-метил-1⁷-(метиламино)-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолопиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 64**)



64

20 Этил-(S)-7-(((*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино)-5-(((2-((1-(((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси]-5-фторпиридин)этил-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (684 мг, 0,99 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (472 мг, 19,72 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (17,2 г, 133,10 ммоль) и FDPP (3,41 г, 8,87 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, а затем концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток отделяли путем

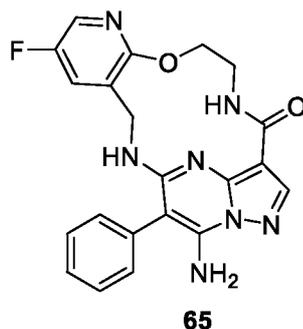
препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 64**.

МС (ИЭР) m/z 448,2 (M+H)⁺.

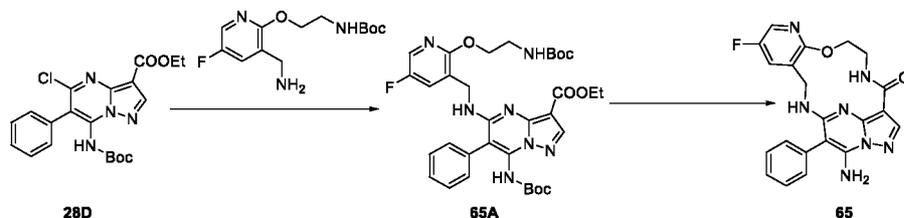
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,48–7,36 (m, 2H), 7,27 (q, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,79 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,26 (d, $J = 5,2$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

5

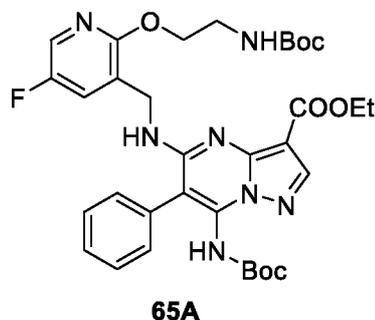
Пример 65: Стадии получения (1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 65**) являлись следующими:



10



Стадия 1: Получение этил-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-5-(((2-(2-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)этоксид)-5-фторпиримидин-3-ил)метил)амино)-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 65A**)



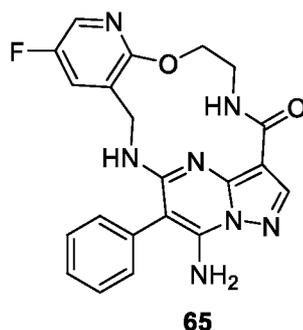
15

Этил-7-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-5-хлор-6-фенилпиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (500 мг, 1,20 ммоль) растворяли в этаноле, а затем добавляли *трет*-бутил-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиримидин-2-ил)окси)этил)карбамат (411 мг, 1,44 ммоль) и DIPEA (465 мг, 3,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли путем колоночной хроматографии с получением **соединения 65A**.

20

МС (ИЭР) m/z 666,3 (M+H)⁺

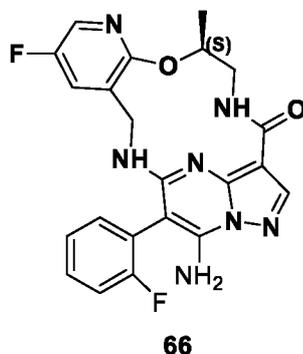
Стадия 2: Получение (1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 65**)



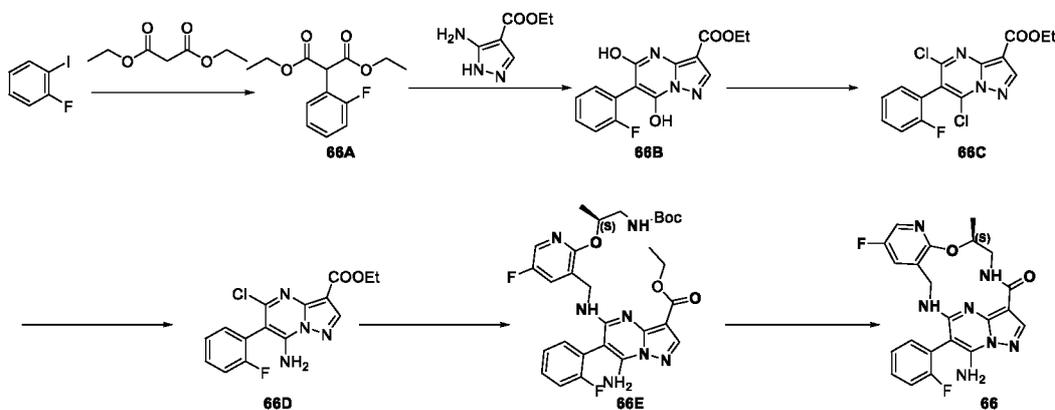
Соединение 65 из примера 65 получали при помощи способа получения со стадии 2 примера 17.
МС (ИЭР) m/z 420,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,73 (dd, $J = 7,8, 2,4$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,72 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Гц, 1H), 7,60 (t, $J = 7,5$ Гц, 2H), 7,55–7,48 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 17,9$ Гц, 2H), 6,93 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 4,99 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,51–3,38 (m, 1H).

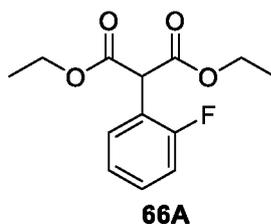
Пример 66: Стадии получения ((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-(2-фторфенил)-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пирозоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинаиклононафан-9-она (**соединение 66**) являлись следующими:



10



Стадия 1: Получение диэтил-2-(2-фторфенил)малоната (**соединение 66A**)

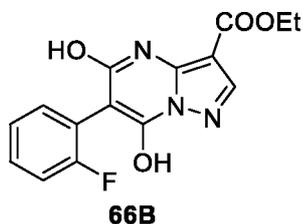


В защитной атмосфере азота 2-фторйодбензол (21 г, 94,6 ммоль), ТГФ (600 мл), диэтилмалонат (30,3 г, 189,2 ммоль), CuI (0,9 г, 4,73 ммоль), 2-пиридинкарбовую кислоту (2,32 г, 18,9 ммоль) и Cs₂CO₃ (46,15 г, 142 ммоль) последовательно добавляли в реакционную колбу и смесь оставляли реагировать в течение ночи при 70°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 66А.

МС (ИЭР) m/z 255,1 (M+H)⁺.

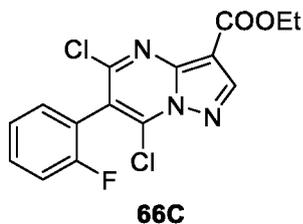
5 Стадия 2: Получение этил-6-(2-фторфенил)-5,7-дигидроксилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 66В)



10 Диэтил-2-(2-фторфенил)малонат (22 г, 86,6 ммоль), этил-5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (10,3 г, 66,6 ммоль) и три-*n*-бутиламин (13,6 г, 73,3 ммоль) оставляли реагировать в течение 8 ч при 180°C. После завершения реакции неочищенный продукт непосредственно применяли для следующей реакции.

МС (ИЭР) m/z 318,1 (M+H)⁺.

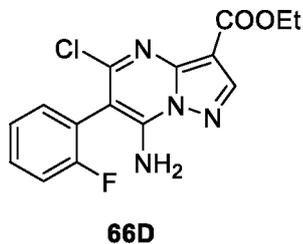
Стадия 3: Получение этил-5,7-дихлор-6-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 66С)



15 Этил-6-(2-фторфенил)-5,7-дигидроксилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (20 г, 63,1 ммоль), PCl₅ (19,68 г, 94,65 ммоль) и POCl₃ (150 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем реакционную смесь оставляли реагировать в течение ночи при 100°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и вливали в ледяную воду. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 66С.

20 МС (ИЭР) m/z 354,0 (M+H)⁺.

Стадия 4: Получение этил-7-амино-5-хлор-6-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 66D)

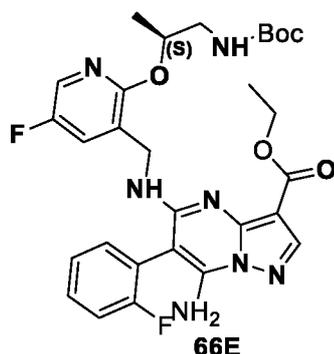


25 Этил-5,7-дихлор-6-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (5 г, 14,2 ммоль), ДХМ (20 мл) и раствор аммиака в метаноле (20 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем смесь оставляли реагировать в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления воды, фильтровали, промывали этилацетатом с получением соединения 66D.

30 МС (ИЭР) m/z 335,1 (M+H)⁺.

Стадия 5: Получение этил-(S)-7-амино-5-(((2-(((1-((трет-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-

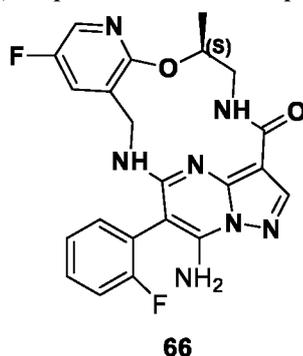
ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 66E)



Этил-7-амино-5-хлор-6-(2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (500 мг, 1,5 ммоль), *трет*-бутил-(S)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)карбамат (900 мг, 3 ммоль), DIPEA (580 мг, 4,5 ммоль) и *n*-бутанол (10 мл) добавляли в 30 мл герметичную пробирку. Смесь оставляли реагировать в течение ночи при 120°C при перемешивании, а затем перемешивали в течение 2 д. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления воды, а затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли путем колоночной хроматографии с получением соединения 66E.

МС (ИЭР) m/z 598,3 (M+H)⁺

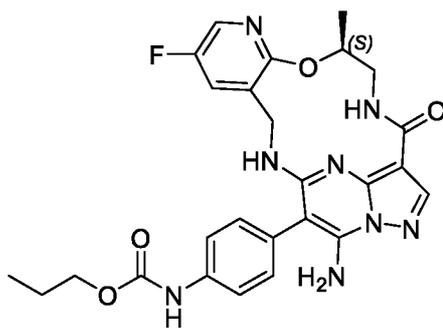
Стадия 6: Получение ((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1⁶-(2-фторфенил)-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (соединение 66)



Соединение 66 из примера 66 получали при помощи способа получения со стадии 2 примера 17. МС (ИЭР) m/z 452,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (t, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,47–7,33 (m, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,00 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 5,07–4,90 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H).

Пример 67: Получение пропил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (соединение 67):



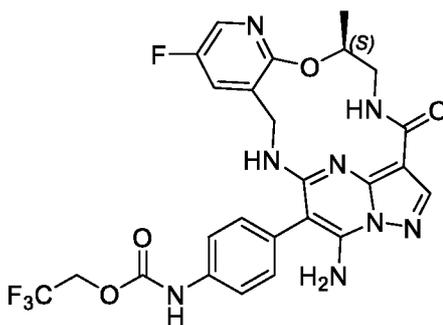
67

Применяя *n*-пропилхлорформиат вместо метилхлорформиата, получали **соединение 67** из примера 67 при помощи способа получения из примера 61.

МС (ИЭР) m/z 535,2 (M+H)⁺

- 5 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,99–9,76 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,69 (dd, $J = 8,7, 3,6$ Гц, 3H), 7,32–7,14 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,01 (m, 1H), 4,93 (m, 1H), 4,09 (t, $J = 6,7$ Гц, 2H), 4,01 (m, 2H), 3,87 (dd, $J = 14,6, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H).

- 10 **Пример 68:** Получение трифторэтил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)карбамата (**соединение 68**):



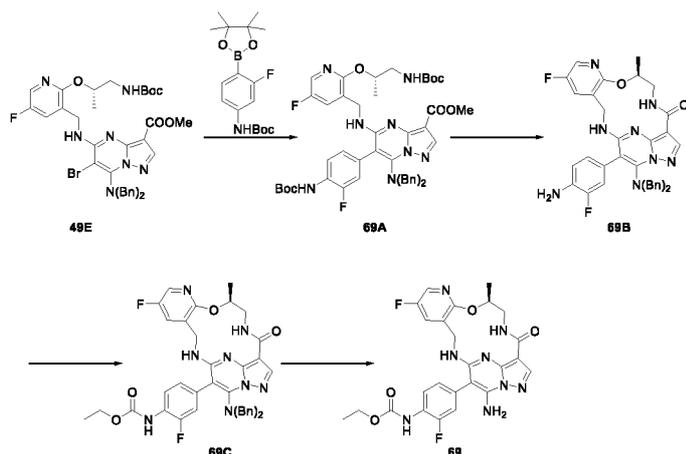
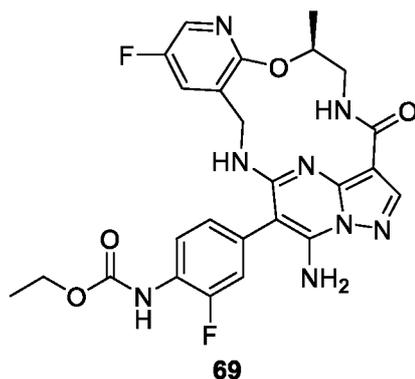
68

Применяя трифторэтанол вместо циклопропилметанола, получали **соединение 68** из примера 68 при помощи способа получения из примера 63.

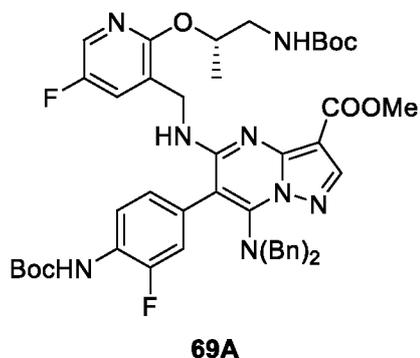
- 15 МС (ИЭР) m/z 575,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,36 (s, 1H), 9,88 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,77–7,63 (m, 3H), 7,28 (d, $J = 12,2$ Гц, 2H), 6,99 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,02–4,99 (m, 1H), 4,98–4,92 (m, 1H), 4,87 (q, $J = 9,2$ Гц, 2H), 4,04–3,97 (m, 1H), 3,87 (dd, $J = 14,7, 5,7$ Гц, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,1, 10,3$ Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

- 20 **Пример 69:** Стадии получения этил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-2-фторфенил)карбамата (**соединение 69**) являлись следующими:



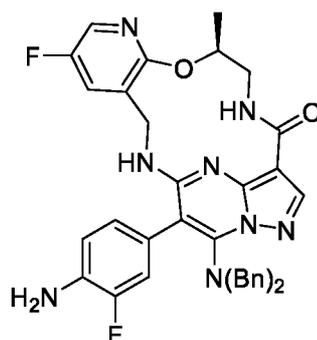
Стадия 1: Получение метил-(*S*)-6-(4-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)-3-фторфенил)-5-(((2-((1-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилата (соединение **69A**)



Метил-(*S*)-6-бром-5-(((2-((1-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (3,0 г, 4,01 ммоль) растворяли в смешанном растворителе 1,4-диоксана и воды и добавляли *трет*-бутил-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамат (2,43 г, 7,21 ммоль), Pd₂(dba)₃ (339 мг, 0,40 ммоль), Xrphos (191 мг, 0,40 ммоль) и фосфат натрия (1,27 г, 12,02 ммоль). После добавления смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через диатомит, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения **69A**.

МС (ИЭР) *m/z* 879,4 (M+H)⁺.

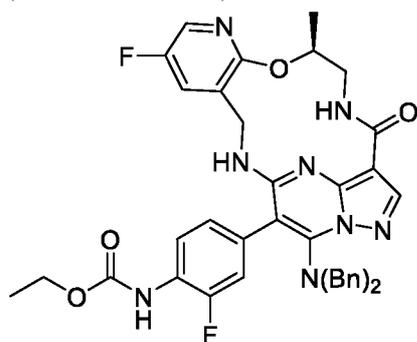
Стадия 2: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-амино-3-фторфенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение **69B**)



69B

Метил-(*S*)-6-(4-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)-3-фторфенил)-5-(((2-((1-(1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-3-карбоксилат (2,68 г, 3,05 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола и ТГФ, а затем добавляли водный раствор LiOH (1,46 г, 60,98 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь три раза экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Затем добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, а затем добавляли ДХМ и ДМФА с последующим последовательным добавлением DIPEA (53,20 г, 411,61 ммоль) и FDPP (9,96 г, 25,92 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток отделяли путем C-18 обращенно-фазового препаративного разделения с получением **соединения 69B**.
 MS (ИЭР) m/z 647,3 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение этил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-2-фторфенил)карбамата (**соединение 69C**)

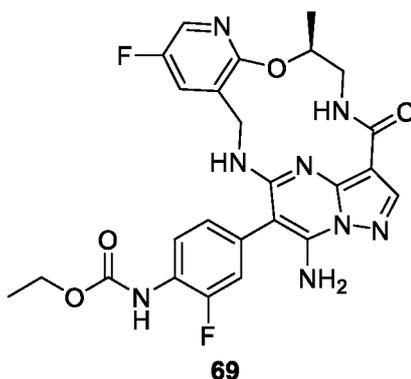


69C

(*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁶-(4-Амино-3-фторфенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (1,80 г, 2,78 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл), а затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,08 г, 8,35 ммоль). Затем по каплям медленно добавляли этилхлорформиат (604 мг, 5,57 ммоль). После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 69C**.
 MS (ИЭР) m/z 719,3 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение этил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-

пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-2-фторфенил)карбамата (соединение 69)

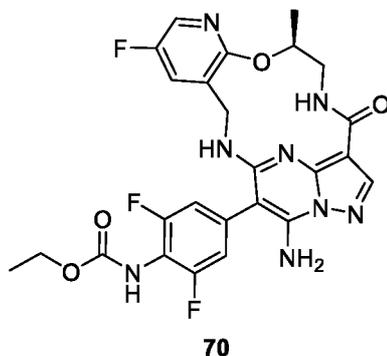


Этил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-
5 пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-2-фторфенил)карбамат (980 мг, 1,36
ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям
добавляли трифторметансульфовую кислоту (204 мг, 1,36 ммоль). После добавления реакционную
смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения реакции значение pH доводили до
10 9 путем медленного добавления триэтиламина на водяной бане со льдом, а затем неочищенный
продукт отделяли и очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением
соединения 69.

МС (ИЭР) m/z 539,2 (M+H)⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,87 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц,
1H), 7,92 (t, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,25–7,04 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,09–4,88 (m, 2H), 4,19 (q, $J =$
15 7,1 Гц, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,11 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 70: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-1⁶-(6^{2,6}-дифтор-6¹-
(этоксикарбонил)амино-4-ил)фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидинил-4(3,2)-
пиридинациклононафан-9-она (соединение 70):

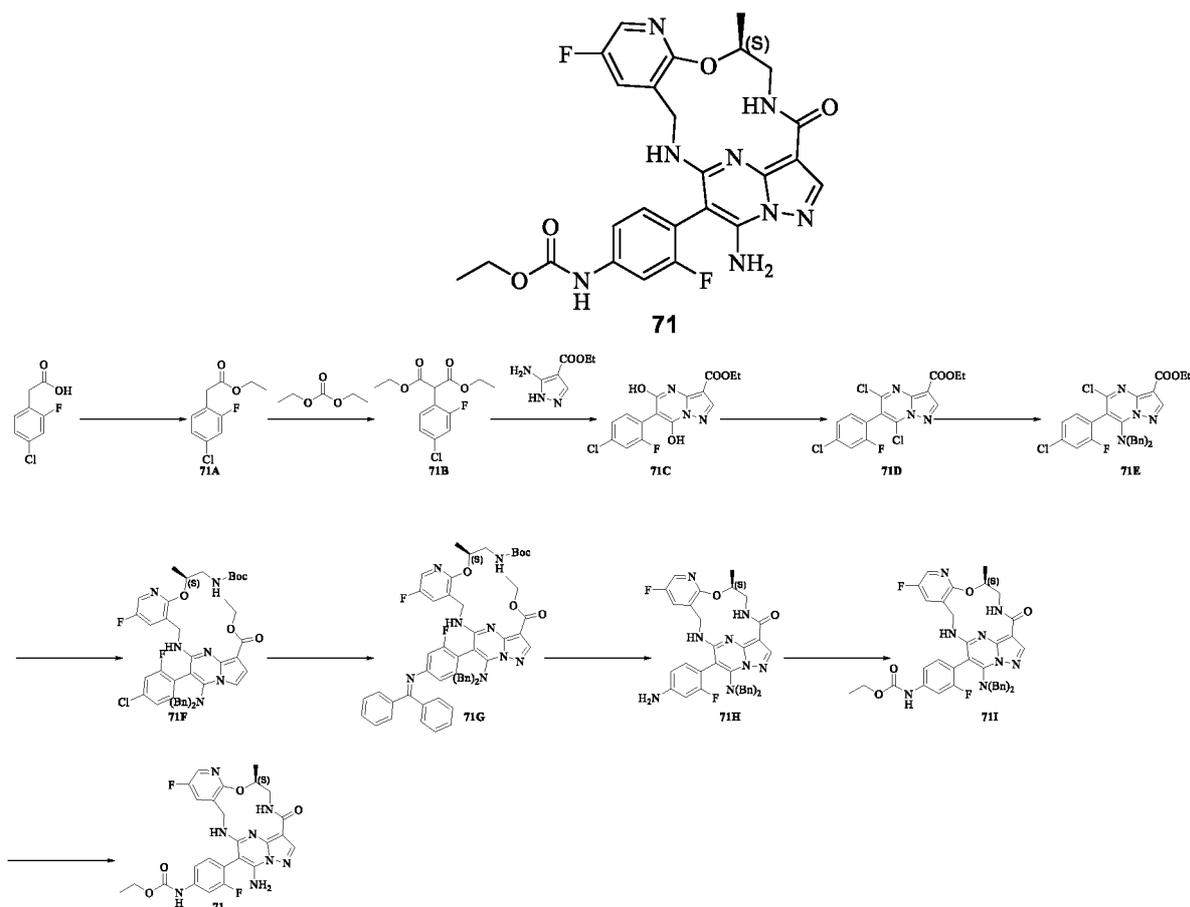


20 Применяя сложный бис(*трет*-бутилокси)карбонильный эфир 2,6-дифтор-4-пинаколбороната
фениламина вместо *трет*-бутил-(2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-
ил)фенил)карбамата, получали соединение 70 из примера 70 при помощи способа получения из
примера 69.

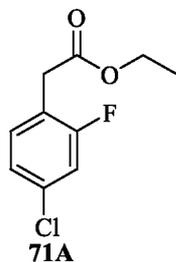
МС (ИЭР) m/z 557,2 (M+H)⁺

25 ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,84 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц,
1H), 7,70 (dd, $J = 8,8, 3,1$ Гц, 1H), 7,21 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,17–7,04 (m, 3H), 5,02 (m, 1H), 4,94 (dd, $J =$
14,3, 6,5 Гц, 1H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 4,05–3,95 (m, 2H), 3,88 (dd, $J = 14,7, 5,7$ Гц, 1H), 3,13 (q, $J =$
12,0, 10,3 Гц, 1H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

30 **Пример 71:** Стадии получения этил-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-
диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-3-фторфенил)карбамата
(соединение 71) являлись следующими:



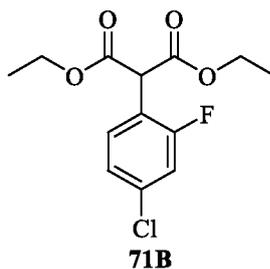
Стадия 1: Получение этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетата (соединение 71А)



5 2-(4-Хлор-2-фторфенил)уксусную кислоту (25,00 г, 0,13 моль) растворяли в EtOH (200 мл) и по каплям добавляли концентрированную серную кислоту (4 мл). После добавления реакцию смесь оставляли реагировать в течение ночи при 80°C. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении и дополнительно добавляли насыщенный раствор карбоната натрия для разбавления. Полученную смесь
 10 экстрагировали этилацетатом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 71А**.

МС (ИЭР) m/z 217,0 (M+H)⁺.

Стадия 2: Получение диэтил-2-(4-хлор-2-фторфенил)малоната (соединение 71В)

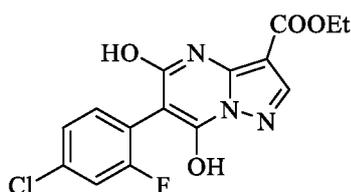


Диэтилкарбонат (30,70 г, 0,26 моль) растворяли в ТГФ (400 мл), порциями добавляли гидрид натрия (13,20 г, 0,33 моль) при 0°C и, после перемешивания в течение 10 мин, в указанную выше смесь добавляли этил-2-(4-хлор-2-фторфенил)ацетат. Затем смесь оставляли реагировать в течение ночи при 60°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры

и вливали в водный раствор хлорида аммония, а затем полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 71В.

МС (ИЭР) m/z 289,1 (M+H)⁺.

10 Стадия 3: Получение этил-6-(4-хлор-2-фторфенил)-5,7-дигидроксилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 71С)



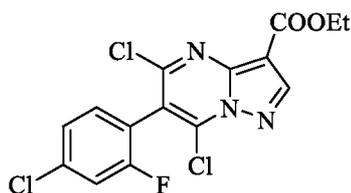
71С

Диэтил-2-(4-хлор-2-фторфенил)малонат (34,00 г, 0,12 моль), этил-5-амино-1Н-пиразол-4-карбоксилат (15,50 г, 0,10 моль) и три-*n*-бутиламин (20,30 г, 0,11 моль) добавляли в реакционную колбу, а затем указанную выше смесь оставляли реагировать при 180°C в течение 10 ч. После завершения реакции смесь охлаждали и непосредственно применяли на следующей стадии.

15 колбу, а затем указанную выше смесь оставляли реагировать при 180°C в течение 10 ч. После завершения реакции смесь охлаждали и непосредственно применяли на следующей стадии.

МС (ИЭР) m/z 352,0 (M+H)⁺.

Стадия 4: Получение этил-5,7-дихлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 71D)



71D

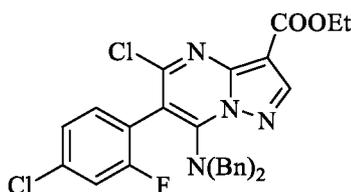
Этил-6-(4-хлор-2-фторфенил)-5,7-дигидроксилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (36 г, 0,10 моль), PCl₅ (31,20 г, 0,15 моль) и POCl₃ (200 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем указанную выше смесь оставляли реагировать в течение ночи при 100°C. После завершения реакции смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток вливали в ледяную воду для гашения реакции, а затем раствор два раза экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 71D.

20
25

МС (ИЭР) m/z 388,0 (M+H)⁺.

Стадия 5: Получение этил-5-хлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(добензиламинопипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 71Е)

30



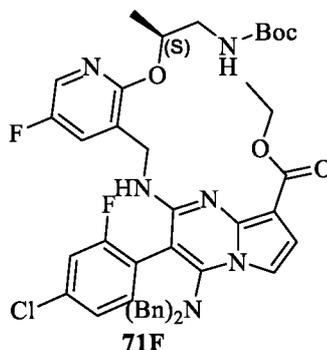
71Е

Этил-5,7-дихлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (6,00 г, 15,50

ммоль) растворяли в ДХМ (80 мл), а затем добавляли DIPEA (6,00 г, 46,50 ммоль) и дибензиламин (6,14 г, 31,00 ммоль). После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли путем колоночной хроматографии с получением **соединения 71E**.

5 МС (ИЭР) m/z 549,1 (M+H)⁺

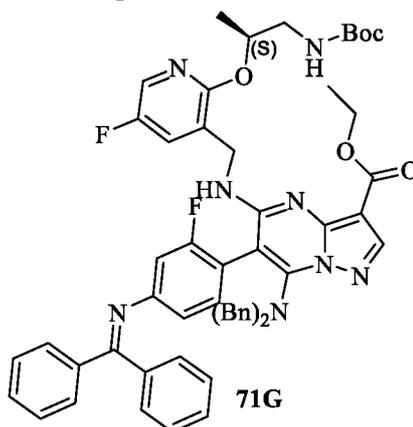
Стадия 6: Получение этил-(S)-2-(((2-(((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(дибензиламино)пирроло[1,2-а]пиримидин-8-карбоксилата (**соединение 71F**)



10 Этил-5-хлор-6-(4-хлор-2-фторфенил)-7-(дибензиламино)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-
карбоксилат (4,5 г, 8,2 ммоль), *tert*-бутил-(S)-2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-
ил)окси)пропил)карбамат (2,95 г, 9,84 ммоль), этанол (100 мл) и DIPEA (3,2 г, 24,60 ммоль) добавляли
15 в реакцию колбу, а затем смесь оставляли реагировать при 80°C в течение 24 ч. После
завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при
пониженном давлении. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением
соединения 71F.

МС (ИЭР) m/z 812,1 (M+H)⁺

20 **Стадия 7:** Получение этил-(S)-5-(((2-(((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-
фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(дибензиламино)-6-(4-((дифенилметил)амино)-2-
фторфенил)пирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 71G**)

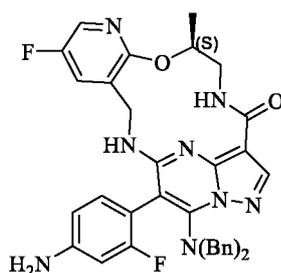


25 В защитной атмосфере азота этил-(S)-2-(((2-(((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-
ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-3-(4-хлор-2-фторфенил)-4-(дибензиламино)пирроло[1,2-
а]пиримидин-8-карбоксилат (1,70 г, 2,10 ммоль), бензофенонимин (765 мг, 4,20 ммоль), Xphos PdG3
(178 мг, 0,21 ммоль), K₃PO₄ (1,34 г, 6,30 ммоль) и 1,4-диоксан (50 мл) добавляли в реакцию колбу,
а затем указанную выше смесь оставляли реагировать в течение ночи при 100°C. После завершения
реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем
колоночной хроматографии с получением **соединения 71G**.

МС (ИЭР) m/z 957,4 (M+H)⁺

30 **Стадия 8:** Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-амино-2-фторфенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-

оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 71H)

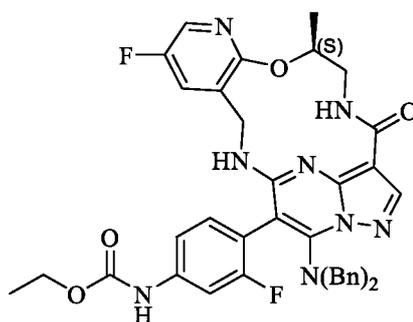


71H

Этил-(S)-5-(((2-((1-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-6-(4-((дифенилметил)амино)-2-фторфенил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,00 г, 1,05 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола (30 мл), ТГФ (10 мл) и воды (10 мл), а затем добавляли LiOH (504 мг, 21,00 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (8 мл) и полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и последовательно добавляли ДМФА (170 мл), ДХМ (340 мл), DIPEA (5,00 г, 39,00 ммоль) и FDPP (1,50 г, 3,90 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор Na₂CO₃ для гашения реакции, а затем полученную смесь два раза экстрагировали смесью ДХМ:MeOH = (10:1). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 71H.

МС (ИЭР) m/z 647,3 (M+H)⁺

Стадия 9: Получение этил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-3-фторфенил)карбамата (соединение 71I)

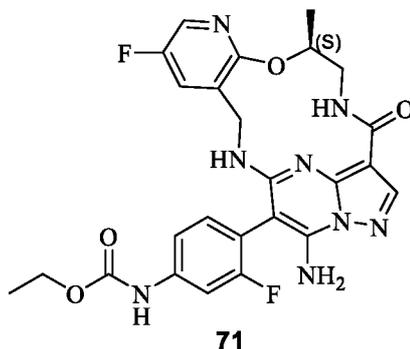


71I

(S,1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Амино-2-фторфенил)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (500 мг, 0,47 ммоль), DIPEA (300 мг, 2,31 ммоль) и ДХМ (20 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем по каплям добавляли этилхлорформиат (125 мг, 1,16 ммоль) при 0°C. После добавления реакционную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 71I.

МС (ИЭР) m/z 719,3 (M+H)⁺

Стадия 10: Получение этил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-1⁶-ил)-3-фторфенил)карбамата (соединение 71)

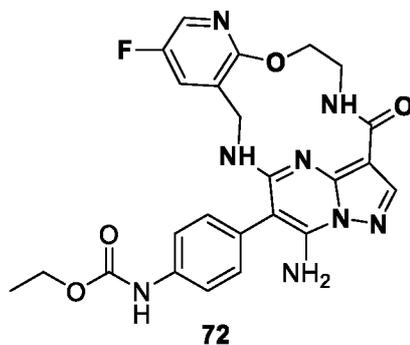


5 Этил-(4-((S,1³E,1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-
пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-1⁶-ил)-3-фторфенил)карбамат (500 мг, 0,70
ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (2 мл)
при 0°C. После добавления реакцию смесь оставляли реагировать при 0°C в течение 1 ч. После
10 завершения реакции добавляли триэтиламин на водяной бане со льдом, а затем раствор
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративного разделения под
высоким давлением с получением **соединения 71**.

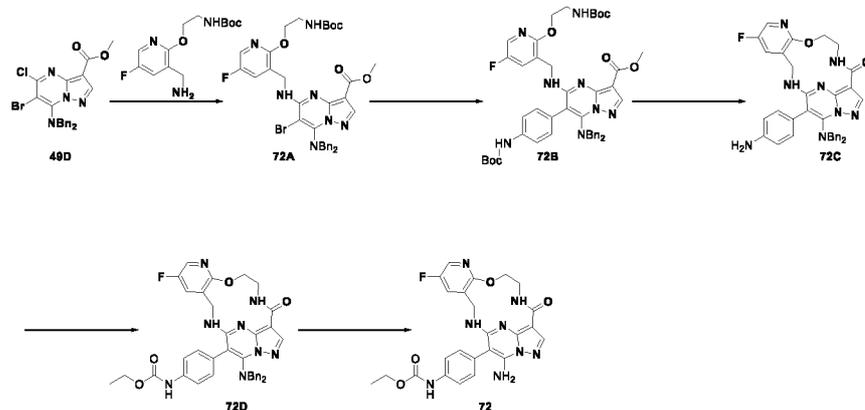
МС (ИЭР) m/z 539,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,06 (m, 1H), 9,88 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 2,5 Гц,
1H), 7,71–7,55 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,32–7,09 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 5,05–4,89 (m, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1
15 Гц, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,84 (dd, *J* = 14,6, 5,3 Гц, 1H), 3,16–3,04 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 6,0 Гц, 3H), 1,29 (t, *J*
= 7,1 Гц, 3H).

Пример 72: Стадии получения этил-(4-((1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-
пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинацклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 72**)
являлись следующими:

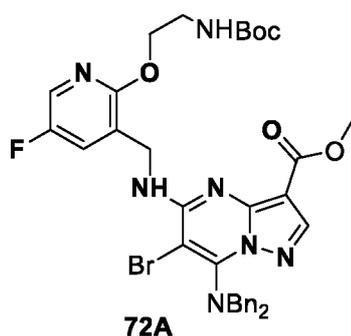


20



Стадия 1: Получение метил-6-бром-5-((2-(2-((трет-бутилоксикарбонил)амино)этокси)-5-

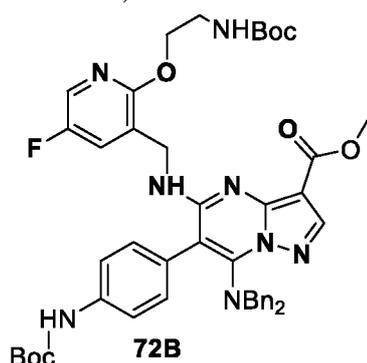
фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 72А)



5 *Трет*-бутил-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)этил)карбамат (0,73 г, 2,55 ммоль), метил-6-бром-5-хлор-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,10 г, 2,23 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,86 г, 6,70 ммоль) и этанол (20 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем смесь оставляли реагировать в течение ночи при 60°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 72А**.

10 МС (ИЭР) m/z 734,2 (M+H)⁺

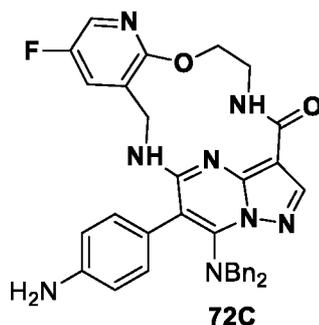
Стадия 2: метил-5-((2-(2-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)этокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-(4-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)фенил)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (**соединение 72В**)



15 В защитной атмосфере азота метил-6-бром-5-((2-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)этокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (0,85 г, 1,16 ммоль), сложный пинаколовый эфир *N*-*Boc*-4-аминофенилбороновой кислоты (450 мг, 1,40 ммоль), Xphos PdG3 (98 мг, 0,12 ммоль), K₃PO₄ (0,74 г, 3,48 ммоль), 1,4-диоксан (16 мл) и воду (4 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем реакционную смесь оставляли реагировать в течение ночи при 80°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, реакцию гасили путем добавления воды, а затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 72В**.

МС (ИЭР) m/z 847,4 (M+H)⁺

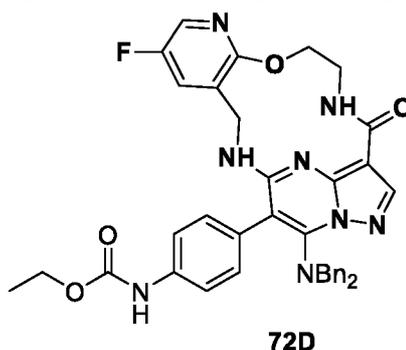
25 **Стадия 3:** Получение (1³Е,1⁴Е)-1⁶-(4-аминофенил)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (**соединение 72С**)



Метил-5-((2-(2-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)этокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-6-(4-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)фенил)-7-(дибензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (800 мг, 0,95 ммоль) растворяли в смешанном растворе метанола (27 мл), ТГФ (9 мл) и воды (9 мл), а затем добавляли LiOH (456 мг, 19,00 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до 0°C и значение pH доводили до 2-3 при помощи 2 н. раствора хлористоводородной кислоты. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный продукт растворяли в дихлорметане (10 мл), добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (10 мл) и полученную смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, к которому последовательно добавляли ДМФА (150 мл), ДХМ (300 мл), DIPEA (5,00 г, 38,00 ммоль) и FDPP (730 мг, 1,9 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли раствор Na₂CO₃ для гашения реакции. Затем полученную смесь два раза экстрагировали смесью ДХМ:MeOH = (10:1). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 72C**.

МС (ИЭР) m/z 615,3 (M+H)⁺

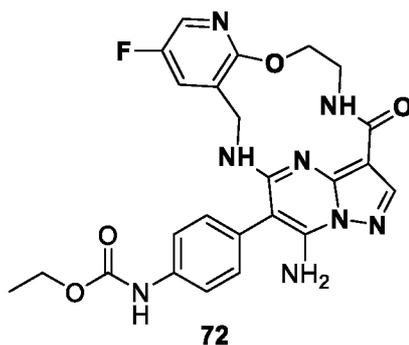
Стадия 4: Получение этил-(4-((1³E,1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 72D**)



(1³E,1⁴E)-1⁶-(4-Аминофенил)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (500 мг, 0,81 ммоль), DIPEA (209 мг, 1,62 ммоль) и ДХМ (20 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем по каплям добавляли этилхлорформиат (175 мг, 1,62 ммоль) при 0°C. После добавления смесь оставляли реагировать при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 72D**.

МС (ИЭР) m/z 687,3 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение этил-(4-((1³E,1⁴E)-1⁷-амино-4⁵-фтор-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамата (**соединение 72E**)



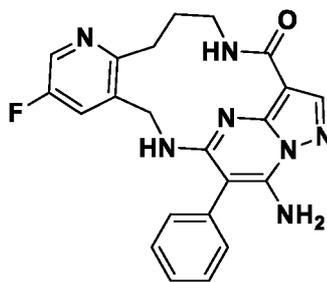
72

Этил-(4-((1³E, 1⁴E)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-9-оксо-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)фенил)карбамат (232 мг, 0,34 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и по каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (2 мл) при 0°C. После добавления реакционную смесь оставляли реагировать при 0°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли триэтиламин на водяной бане со льдом, а затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем препаративного разделения под высоким давлением с получением **соединения 72**.

МС (ИЭР) m/z 507,2 (M+H)⁺

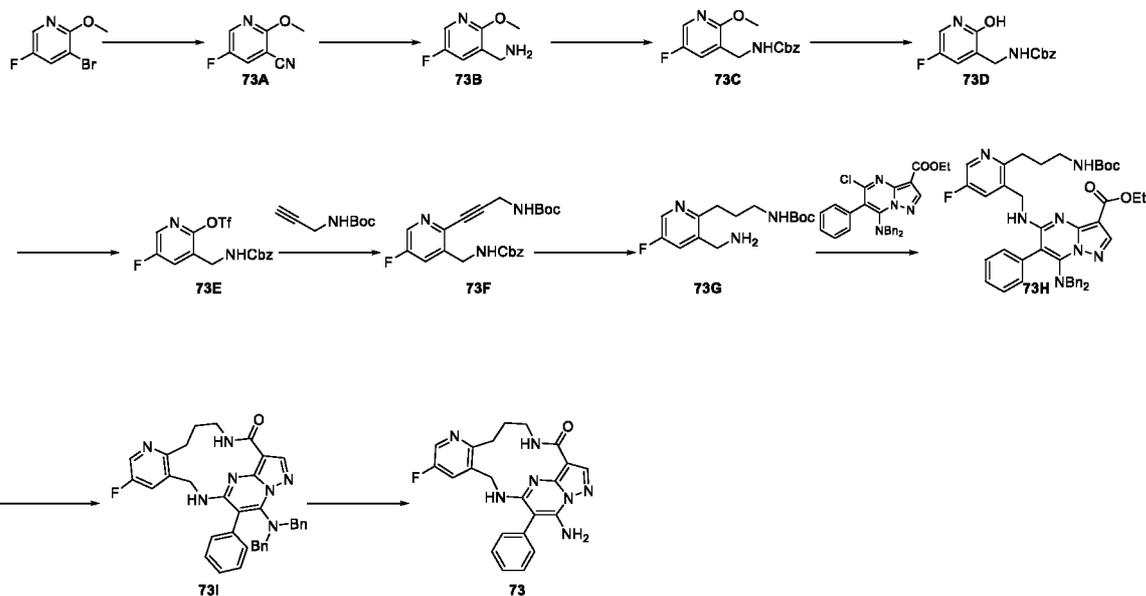
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,75 (dd, $J = 7,8, 2,5$ Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,75–7,66 (m, 3H), 7,27 (s, 2H), 6,94 (t, $J = 6,2$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 4,98 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (q, $J = 7,1$ Гц, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Гц, 3H).

Пример 73: Стадии получения (1³E, 1⁴E)-1⁷-(амино)-4⁵-фтор-1⁶-фенил-2,8-аза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 73**) являлись следующими:

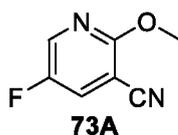


73

15



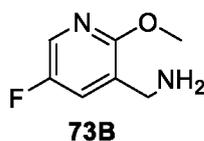
Стадия 1: Получение 5-фтор-3-циано-2-метоксипиридина (**соединение 73A**)



В защитной атмосфере азота 5-фтор-3-бром-2-метоксипиридин (14,2 г, 68,79 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,89 г, 2,06 ммоль), dppf (1,65 г, 2,95 ммоль), цианид цинка (16,1 г, 137,58 ммоль) и порошкообразный цинк (134 мг, 2,06 ммоль) помещали в колбу и добавляли безводный ДМФА (120 мл), а затем реакцию смесь нагревали до 100°C и оставляли реагировать в течение 13 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды (100 мл), а затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73A**.

МС (ИЭР) m/z 153,0 (M+H)⁺

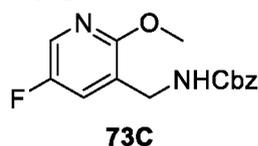
Стадия 2: Получение 5-фтор-3-метиленамино-2-метоксипиридина (**соединение 73B**)



5-Фтор-3-циано-2-метоксипиридин (8,5 г, 55,92 ммоль) и раствор аммиака в метаноле (60 мл) помещали в сухую колбу, а затем добавляли никель Ренея (850 мг, 10 масс.%). Реакционную смесь три раза продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода (2,0 МПа) в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через диатомит, а затем полученный фильтрат концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73B**.

МС (ИЭР) m/z 157,1 (M+H)⁺

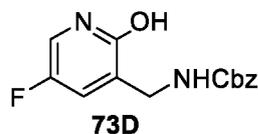
Стадия 3: Получение сложного (5-фтор-2-метоксипиридинил-3-)метиленаминобензилоксикарбонилового эфира (**соединение 73C**)



5-Фтор-3-метиленамино-2-метоксипиридин (8,7 г, 55,77 ммоль) растворяли в дихлорметане, а затем добавляли карбонат калия (11,5 г, 53,7 ммоль). Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и по каплям медленно добавляли бензилхлорформат (11,8 мл, 83,7 ммоль). После добавления реакцию смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли небольшое количество воды для гашения реакции. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом и органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73C**.

МС (ИЭР) m/z 291,1 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение сложного (5-фтор-2-гидроксипиридинил-3-)метиленаминобензилоксикарбонилового эфира (**соединение 73D**)

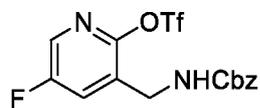


Сложный (5-фтор-2-метоксипиридинил-3-)метиленаминобензилоксикарбонильный эфир (6,93 г, 23,9 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (71 мл), а затем добавляли раствор HCl в диоксане (4 M, 71 мл). Реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 3 ч. После завершения

реакции добавляли твердый бикарбонат натрия для нейтрализации реакционной смеси до pH = 8, а затем полученную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением **соединения 73D**.

МС (ИЭР) m/z 277,1 (M+H)⁺

5 **Стадия 5:** Получение 3-((бензилоксикарбониламино)метил)-5-фторпиридин-2-ил-трифторметансульфоната (**соединение 73E**)

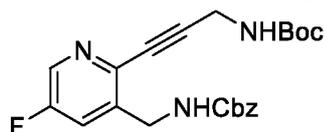


73E

10 Сложный (5-фтор-2-гидроксипиридинил-3-)метиленаминобензилоксикарбониловый эфир растворяли в ДХМ (24 мл) и добавляли триэтиламин (6,7 мл, 47,8 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем к указанной выше реакционной смеси по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (6,0 мл, 35,8 ммоль). После добавления реакционную смесь дополнительно перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, а затем полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73E**.

15 МС (ИЭР) m/z 409,0 (M+H)⁺

Стадия 6: Получение сложного (3-(3-((бензилоксикарбониламино)метил)-5-фторпиридин-2-ил)пропил-2-ин-1-ил)амино-*трет*-бутилоксикарбонилового эфира (**соединение 73F**)

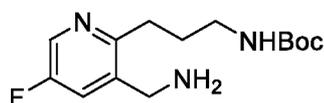


73F

20 3-((Бензилоксикарбониламино)метил)-5-фторпиридин-2-ил-трифторметансульфонат (2,38 г, 5,83 ммоль), сложный пропаргиламино-*трет*-бутилоксикарбониловый эфир (1,17 г, 7,58 ммоль), CuI (43,7 мг, 0,23 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (161,5 мг, 0,23 ммоль) взвешивали и помещали в реакционную колбу, после продувки азотом добавляли безводный тетрагидрофуран (12 мл) и триэтиламин (2,1 мл, 14,58 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до 70°C и дополнительно перемешивали при указанной температуре в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73F**.

25 МС (ИЭР) m/z 414,2 (M+H)⁺

Стадия 7: Получение сложного (3-(3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)пропил)амино-*трет*-бутилоксикарбонилового эфира (**соединение 73G**)

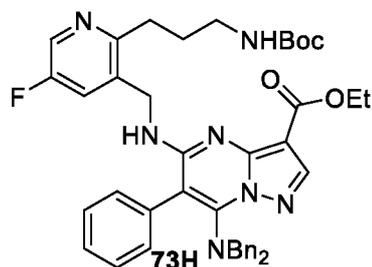


73G

30 Сложный (3-(3-((бензилоксикарбониламино)метил)-5-фторпиридин-2-ил)пропил-2-ин-1-ил)амино-*трет*-бутилоксикарбониловый эфир (1,25 г, 3,03 ммоль) растворяли в безводном метаноле (5 мл), а затем добавляли палладий на углероде (125 мг, 10 масс.%), после трехкратной продувки водородом реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 24 ч при указанной температуре в 2,0 МПа атмосфере водорода. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через диатомит и фильтрат концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73G**.

МС (ИЭР) m/z 284,2 (M+H)⁺

Стадия 8: Получение этил-5-(((2-(3-((*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропил)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-6-фенилпирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 73H**)



5

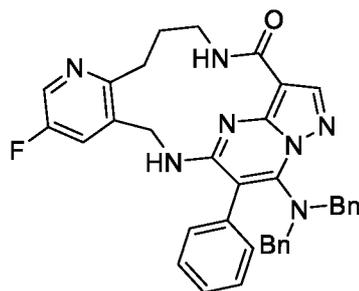
Сложный (3-(3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)пропил)амино-*tert*-бутилоксикарбонильный эфир (471 мг, 1,66 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (17 мл), а затем добавляли этил-5-хлор-7-(добензиламино)-6-фенилпирроло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,24 г, 2,50 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,55 мл, 3,32 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 120°C и дополнительно перемешивали при указанной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 73H**.

10

МС (ИЭР) m/z 744,4 (M+H)⁺

Стадия 9: Получение (1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-1⁶-фенил-2,8-аза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 73I**)

15



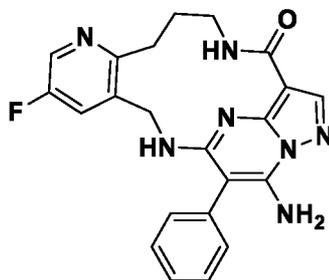
73I

Соединение 73I из примера 73 получали при помощи способа получения со стадии 6 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 598,4 (M+H)⁺

Стадия 10: Получение (1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(амино)-4⁵-фтор-1⁶-фенил-2,8-аза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 73**)

20



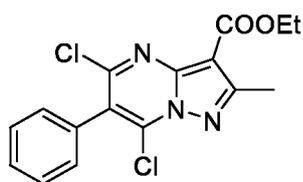
73

Соединение 73 из примера 73 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 418,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,44 (dd, $J = 7,5, 3,8$ Гц, 1H), 8,39 (d, $J = 2,9$ Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,66–7,57 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,4$ Гц, 2H), 7,05–6,89 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 4,86–4,72 (m, 1H),

25

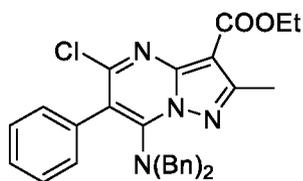


74B

Этил-5,7-дигидроксил-2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (6,0 г, 16,9 ммоль) и N,N-диметилфениламин помещали в реакционную колбу, а затем по каплям медленно добавляли оксихлорид фосфора (28 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до 110°C и оставляли реагировать при указанной температуре в течение 15 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и, после удаления большей части оксихлорида фосфора, остаточную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения **74B**.

МС (ИЭР) m/z 350,0 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение этил-5-хлор-7-(добензиламино)-2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение **74C**)

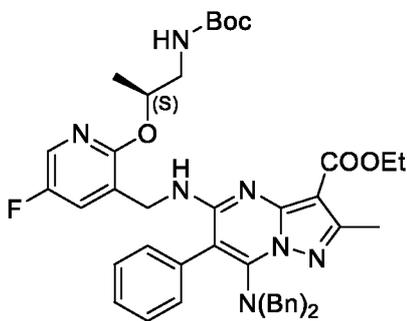


74C

Этил-5,7-дихлор-2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (2,0 г, 5,7 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (11 мл), а затем добавляли дибензиламин (1,24 г, 6,3 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,88 мл, 11,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли путем препаративного разделения под высоким давлением с получением соединения **74C**.

МС (ИЭР) m/z 511,2 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение этил-(S)-5-(((2-((1-(*tert*-бутилоксикарбонил)амино)пропан)-2-окса)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение **74D**)



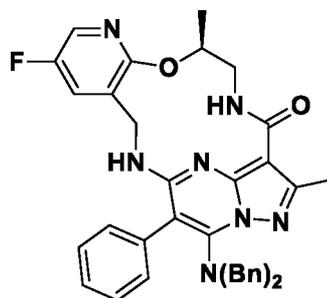
74D

Этил-5-хлор-7-(добензиламино)-2-метил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,64 г, 3,2 ммоль), (S)-(2-((3-(метиламино)-5-фторпиридин-2-ил)окса)пропил)амино-*tert*-бутилоксикарбонил (1,72 г, 5,8 ммоль) и DIPEA (1,7 мл, 9,6 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (10 мл), а затем реакционную смесь нагревали до 120°C и оставляли реагировать в течение 12 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли путем добавления воды и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 74D.

МС (ИЭР) m/z 774,4 (M+H)⁺

- 5 Стадия 5: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-1²,6-диметил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 74E)

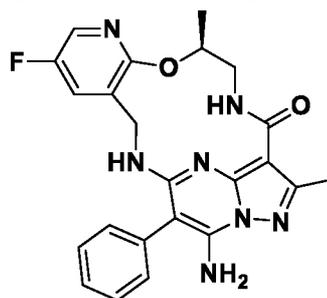


74E

Соединение 74E из примера 74 получали при помощи способа получения со стадии 6 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 628,3 (M+H)⁺

- 10 Стадия 6: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-1²,6-диметил-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 74)



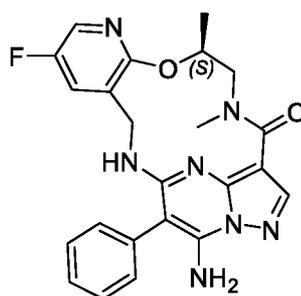
74

Соединение 74 из примера 74 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

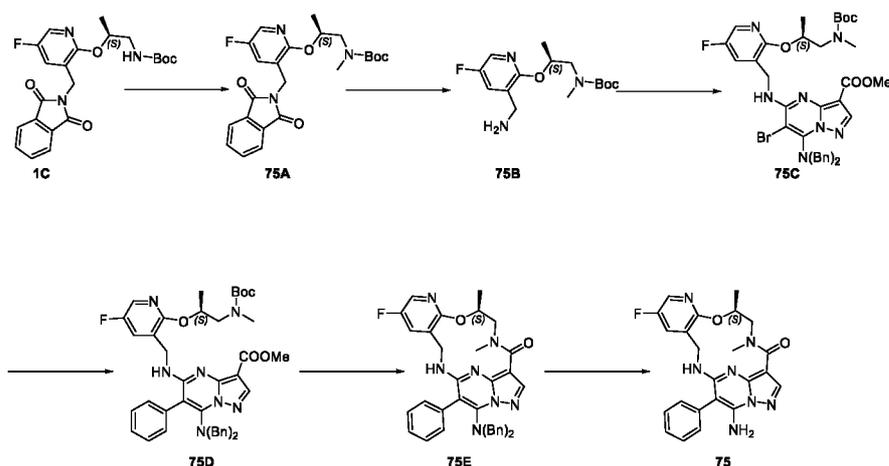
- 15 МС (ИЭР) m/z 448,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,98–9,84 (m, 1H), 8,01 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,34 (s, 2H), 6,93 (t, *J* = 6,1 Гц, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,07–4,90 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

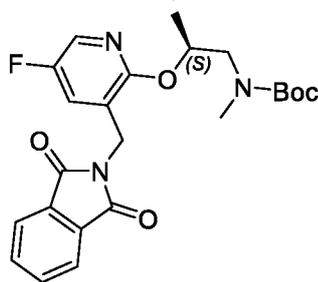
- 20 Пример 75: Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6,8-диметил-1⁶-фенил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 75) являлись следующими:



75



Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(S)-(2-(((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамата (**соединение 75A**)



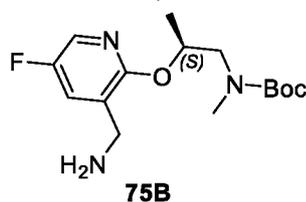
75A

5 В защитной атмосфере азота *трет*-бутил-(S)-(2-(((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-2-ил)окси)пропил)карбамат (2,0 г, 4,66 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (80 мл), а затем смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (0,75 г, 9,31 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем добавляли йодметан (0,99 г, 6,99 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 4 ч. После

10 завершения реакции в реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор хлорида аммония для гашения реакции, а затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли и два раза промывали насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 75A**.

15 МС (ИЭР) m/z 444,2 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение *трет*-бутил-(S)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-2-илокси)пропил)(метил)карбамата (**соединение 75B**)



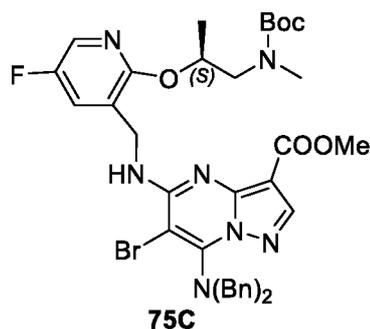
75B

20 *Трет*-бутил-(S)-(2-(((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-2-ил)окси)пропил)(метил)карбамат (1,5 г, 3,38 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (75 мл) и добавляли гидразин-гидрат (1,06 г, 16,9 ммоль), а затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали с получением **соединения 75B**.

МС (ИЭР) m/z 314,2 (M+H)⁺

25 **Стадия 3:** Получение метил-(S)-6-бром-5-((2-(((1-((*трет*-бутилоксикарбонил)(метил)амино)пропан-2-

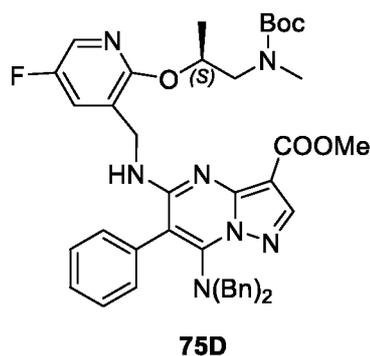
ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 75C)



Трет-бутил-(S)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-илокси)пропил)(метил)карбамат (0,8 г, 2,55 ммоль) и метил-6-бром-5-хлор-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,24 г, 2,55 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (60 мл), а затем добавляли диизопропилэтиламин (0,66 г, 5,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 18 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 75C.

МС (ИЭР) m/z 762,2 (M+H)⁺

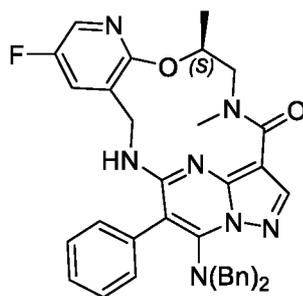
Стадия 4: Получение метил-(S)-5-((2-((1-((tert-бутилоксикарбонил)(метил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 75D)



В защитной атмосфере азота метил-(S)-6-бром-5-((2-((1-((tert-бутилоксикарбонил)(метил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,4 г, 1,84 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,34 г, 2,75 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (132,4 мг, 0,18 ммоль) и K₂CO₃ (0,51 г, 3,68 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) и воде (5 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали, остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 75D.

МС (ИЭР) m/z 760,4 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение (S,1³E,1⁴E)-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6,8-диметил-1⁶-фенил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклонофан-9-она (соединение 75E)

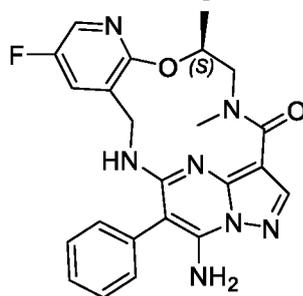


75E

Соединение **75E** из примера 75 получали при помощи способа получения со стадии 6 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 628,3 (M+H)⁺

- 5 **Стадия 6:** Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6,8-диметил-1⁶-фенил-5-оксо-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинаиклононафан-9-она (соединение **75**)



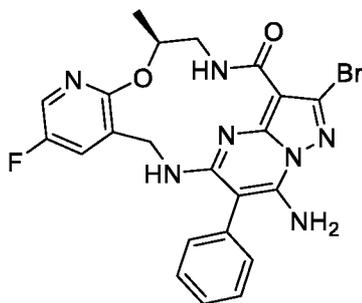
75

Соединение **75** из примера 75 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

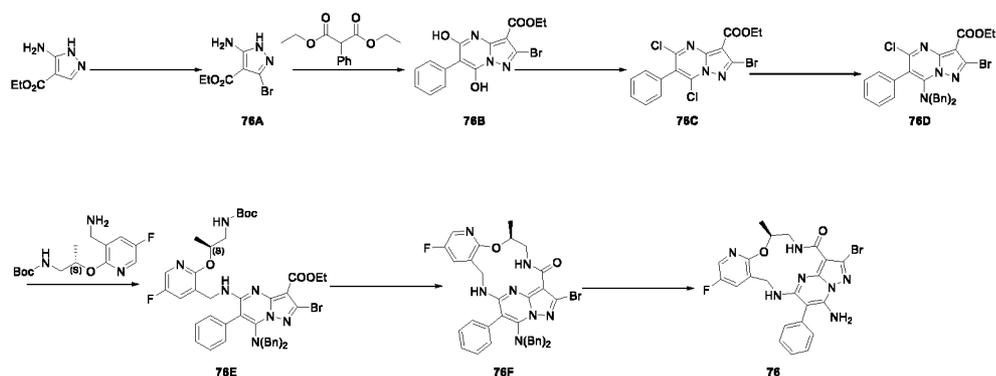
- 10 МС (ИЭР) m/z 448,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,95 (s, 1H), 7,89–7,85 (d, $J = 16,0$ Гц, 1H), 7,65–7,62 (m, 1H), 7,58–7,56 (t, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,45 (s, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,27–4,24 (d, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,79–3,76 (dd, $J = 12,0$ Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,99 (m, 1H), 1,40–1,38 (d, $J = 8,0$ Гц, 3H).

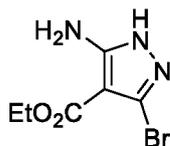
- 15 **Пример 76:** Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-бром-1⁶-фенил-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинаиклононафан-9-она (соединение **76**) являлись следующими:



76



Стадия 1: Получение этил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-4-карбоксилата (соединение 76А)

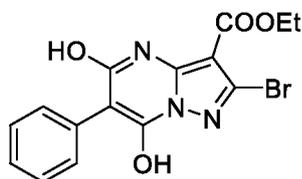


76А

Этил-5-амино-1H-пиразол-4-карбоксилат (9,3 г, 60,0 ммоль) растворяли в ДХМ (50,0 мл), а затем добавляли NBS (16,0 г, 90,0 ммоль). После добавления смесь дополнительно перемешивали и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию гасили раствором бисульфита натрия, а затем смесь экстрагировали ДХМ. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 76А.

МС (ИЭР) m/z 234,0 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение этил-2-бром-5,7-дигидроксил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 76В)

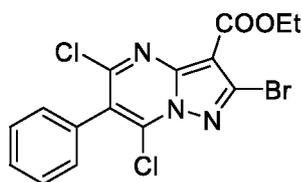


76В

Этил-5-амино-3-бром-1H-пиразол-4-карбоксилат (7,5 г, 32,23 ммоль) растворяли в этаноле, последовательно добавляли диэтил-2-фенилмалонат (15,2 г, 64,45 ммоль) и этоксид натрия (6,6 г, 96,68 ммоль) на водяной бане со льдом, а затем реакцию смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этанолом. Твердое вещество растворяли в воде, а затем добавляли HCl для доведения pH до 1. Осаждалось большое количество твердого вещества, которое фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой, а затем сушили с получением соединения 76В.

МС (ИЭР) m/z 378,0 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение этил-2-бром-5,7-дихлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 76С)



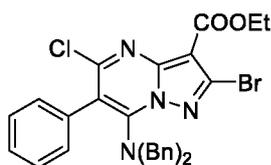
76С

При 0°C в реакционную колбу, содержащую этил-2-бром-5,7-дигидроксил-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (7,3 г, 19,36 ммоль), добавляли POCl₃ (100 мл), а затем медленно по каплям добавляли *N,N*-диметилфениламин (4,7 г, 38,7 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до 80°C и оставляли реагировать при указанной температуре в течение 16 ч. После

5 завершения реакции реакционную смесь медленно вливали в ледяную воду для гашения реакции, а затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 76С**.

МС (ИЭР) *m/z* 413,9 (M+H)⁺

10 **Стадия 4:** Получение этил-2-бром-5-хлор-7-(дибензиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 76D**)



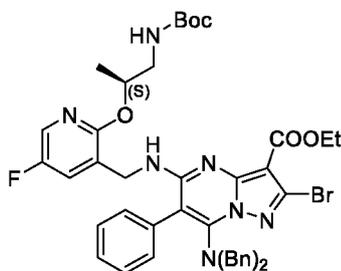
76D

Этил-2-бром-5,7-дихлор-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (4,8 г, 11,6 ммоль) растворяли в смешанном растворе 1,4-диоксана и дихлорметана (диоксан/ДХМ = 15,0 мл/30,0 мл), а

15 затем последовательно добавляли DIPEA (3,0 г, 23,2 ммоль) и дибензиламин (2,9 г, 15,1 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 76D**.

МС (ИЭР) *m/z* 575,1 (M+H)⁺

20 **Стадия 5:** этил-(*S*)-2-бром-5-(((2-((1-(*трет*-бутилоксикарбониламино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-илметиленамино)-7-(дибензиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (**соединение 76E**)



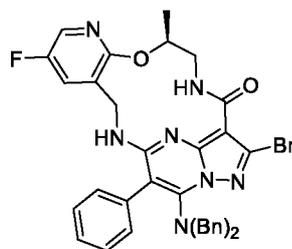
76E

Этил-2-бром-5-хлор-7-(дибензиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,5 г, 2,61 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (26 мл), а затем добавляли DIPEA (673 мг, 5,22 ммоль) и

25 сложный (*S*)-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)пропил)амино-*трет*-бутилоксикарбонилэфира (1,56 г, 5,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C, а затем перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 76E**.

30 МС (ИЭР) *m/z* 838,3 (M+H)⁺

Стадия 6: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-(дибензиламино)-4⁵-фтор-1²,6-диметил-1²-бром-1⁶-фенил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 76F**)

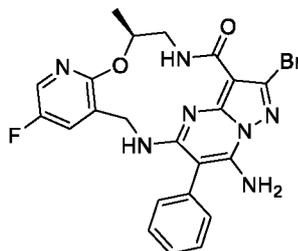


76F

Соединение 75F из примера 76 получали при помощи способа получения со стадии 6 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 628,3 (M+H)⁺

- 5 Стадия 7: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-бром-1⁶-фенил-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 76)



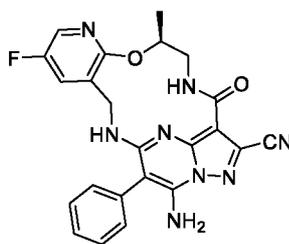
76

Соединение 76 из примера 76 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

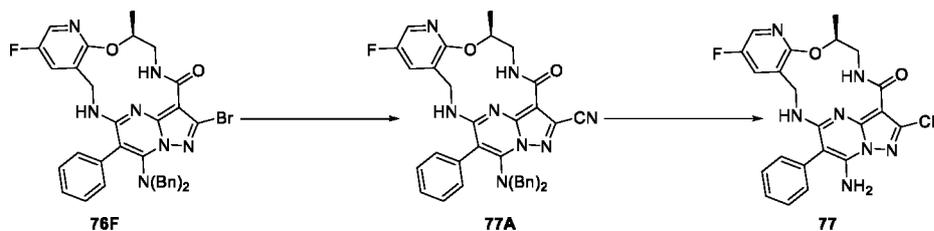
- 10 МС (ИЭР) m/z 512,1 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,06 (q, $J = 6,2, 5,8$ Гц, 1H), 6,82 (s, 2H), 5,07–4,86 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (dd, $J = 14,7, 5,8$ Гц, 1H), 3,10 (dd, $J = 13,0, 10,3$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).

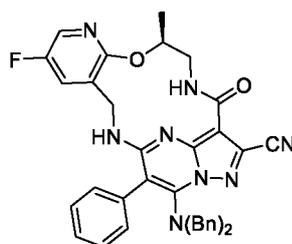
- 15 Пример 77: Стадии получения (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-циано-1⁶-фенил-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 77) являлись следующими:



77



- 20 Стадия 1: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-циано-1⁶-фенил-1⁷-добензиламино-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (соединение 77А)

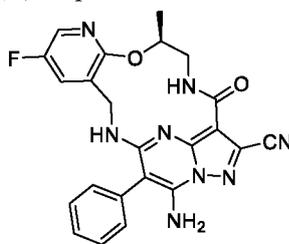


77A

В защитной атмосфере азота (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-бром-1⁶-фенил-1⁷-(добензиламино)-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-он (279 мг, 0,44 ммоль) и цианид меди (79,2 мг, 0,88 ммоль) растворяли в ДМСО (5,0 мл), а затем реакционную смесь нагревали до 150°C и перемешивали при указанной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 77A**.

10 МС (ИЭР) *m/z* 639,3 (M+H)⁺

Стадия 2: Получение (*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1²-циано-1⁶-фенил-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидинил-4(3,2)-пиридинациклононафан-9-она (**соединение 77**)



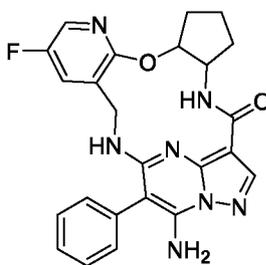
77

Соединение 77 из примера 77 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

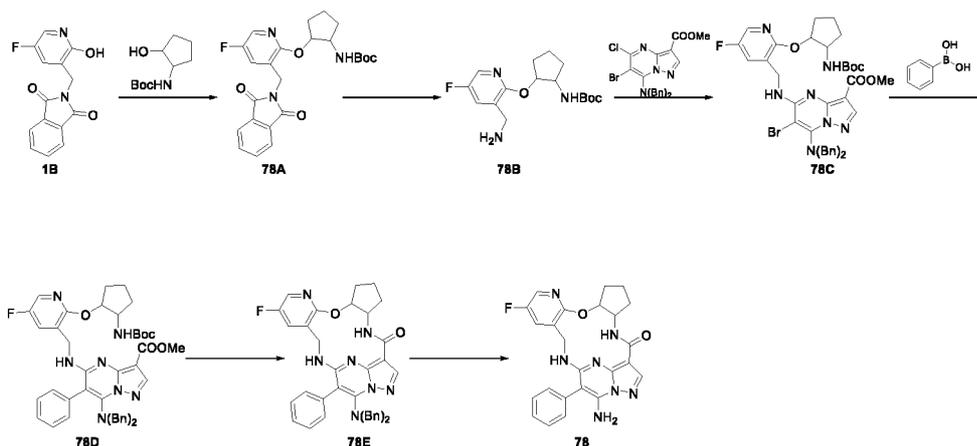
15 МС (ИЭР) *m/z* 459,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,88 (d, *J* = 8,9 Гц, 1H), 8,01 (d, *J* = 3,0 Гц, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,8, 3,1 Гц, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,5 Гц, 2H), 7,53 (t, *J* = 7,4 Гц, 1H), 7,35 (d, *J* = 17,4 Гц, 2H), 7,22 (t, *J* = 6,2 Гц, 1H), 7,06 (s, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 14,7, 5,8 Гц, 1H), 3,16 (dd, *J* = 13,1, 10,3 Гц, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,1 Гц, 3H).

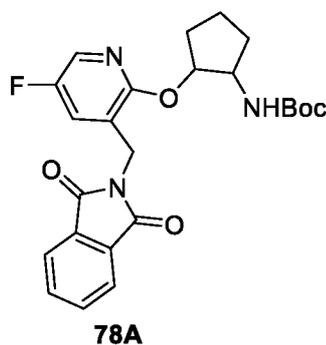
20 **Пример 78:** Стадии получения (6³*E*,6⁴*E*)-6⁷-амино-1⁵-фтор-6⁶-фенил-2-оксо-4,7-диаза-6(3,5)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-1(2,3)-пиридин-3(1,2)-циклопентанацклооктафан-5-она (**соединение 78**) являлись следующими:



78



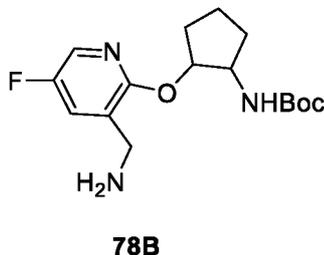
Стадия 1: Получение *трет*-бутил-(2-((3-((1,3-диоксооктанол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамата (соединение 78А)



5 В защитной атмосфере азота 2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (2,0 г, 7,35 ммоль) и *трет*-бутил-(2-гидроксициклопентил)карбамат (1,63 г, 8,08 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (100 мл), а затем раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением DEAD (2,56 г, 14,7 ммоль) и PPh₃ (3,84 г, 14,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 78А.

МС (ИЭР) m/z 456,2 (M+H)⁺

15 **Стадия 2:** Получение *трет*-бутил-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамата (соединение 78В)

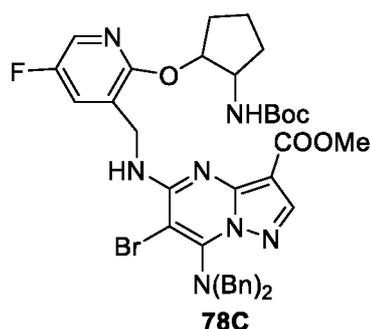


20 (*Трет*-бутил-(2-((3-((1,3-диоксооктанол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамат (2,1 г, 4,61 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (70 мл), а затем добавляли гидразин-гидрат (1,36 г, 23,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения 78В.

МС (ИЭР) m/z 326,2 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение метил-6-бром-5-((2-((2-((*трет*-бутилоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)-

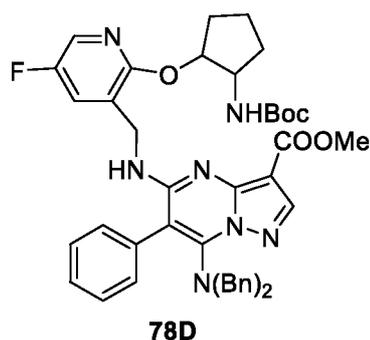
5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 78С)



5 Трет-бутил-(2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)циклопентил)карбамат (1,33 г, 4,07 ммоль) и метил-6-бром-5-хлор-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,98 г, 4,07 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (60 мл), а затем добавляли DIPEA (1,05 г, 8,14 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 78С**.

10 МС (ИЭР) m/z 774,2 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение метил-5-((2-((2-((трет-бутилоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)-6-фенилпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (**соединение 78D**)

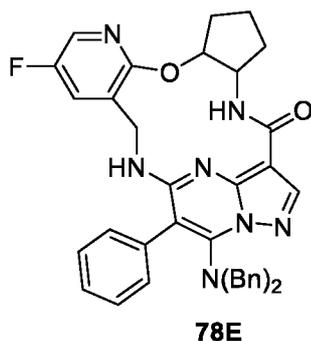


15 В защитной атмосфере азота метил-6-бром-5-((2-((2-((трет-бутилоксикарбонил)амино)циклопентил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламино)пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (2,1 г, 2,71 ммоль), фенилбороновую кислоту (0,66 г, 5,42 ммоль), Xphos PdG2 (73,87 мг, 0,1 ммоль) и K₃PO₄ (1,15 г, 5,42 ммоль) растворяли в диоксане (40 мл) и воде (7 мл), а затем реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч.

20 После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 78D**.

МС (ИЭР) m/z 772,4 (M+H)⁺

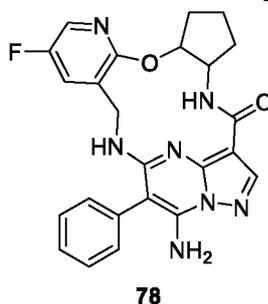
25 **Стадия 5:** Получение (6³Е,6⁴Е)-6⁷-(добензиламино)-1⁵-фтор-6⁶-фенил-2-оксо-4,7-диаза-6(3,5)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-1(2,3)-пиридин-3(1,2)-циклопентанациклооктафан-5-она (**соединение 78Е**)



Соединение 78E из примера 78 получали при помощи способа получения со стадии 6 примера 49.

МС (ИЭР) m/z 640,3 (M+H)⁺

- 5 **Стадия 6:** Получение (6³E,6⁴E)-6⁷-амино-1⁵-фтор-6⁶-фенил-2-оксо-4,7-диазо-6(3,5)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-1(2,3)-пиридин-3(1,2)-циклопентанациклооктафан-5-она (**соединение 78**)

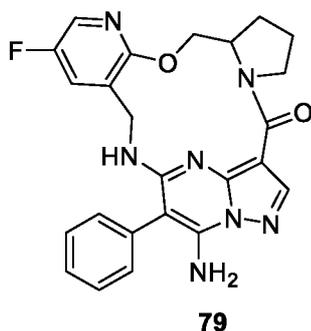


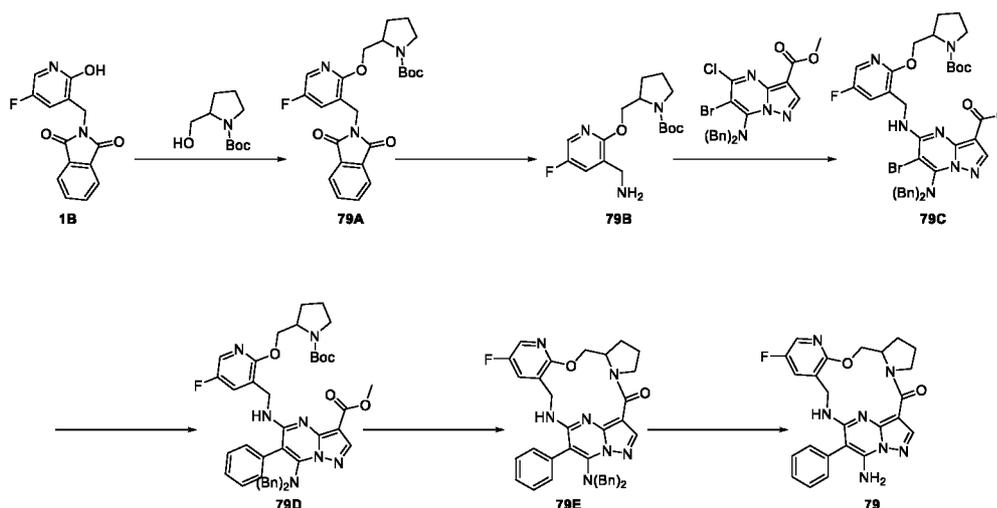
Соединение 78 из примера 78 получали при помощи способа получения со стадии 10 примера 49.

- 10 МС (ИЭР) m/z 460,2 (M+H)⁺

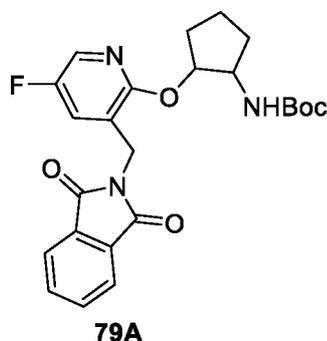
¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,77–9,75 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,97–7,96 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,60–7,49 (m, 4H), 7,36 (s, 2H), 6,97–6,94 (t, $J = 12,0$ Гц, 1H), 6,69 (s, 2H), 5,66–5,63 (m, 1H), 4,96–4,91 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,67 (m, 2H).

- 15 **Пример 79:** Стадии получения ((1³E,1⁴E)-1⁷-амино-6⁵-фтор-1⁶-фенил-5-окса-8-аза-1(3,5)-пиразолино[1,5-а]пиримидин-6(2,3)-пиридин-3(1,2)-пирролидинациклооктафан-2-она (**соединение 79**) являлись следующими:





Стадия 1: Получение *tert*-бутил-2-((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение 79А)



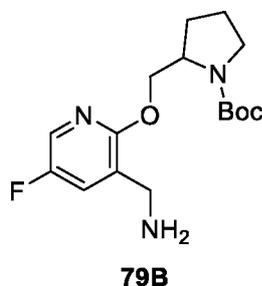
5 В защитной атмосфере азота 2-((5-фтор-2-гидроксипиридин-3-ил)метил)изоиндол-1,3-дион (2,00 г, 7,30 ммоль), *tert*-бутил-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилат (2,20 г, 11 ммоль) и PPh_3 (2,88 г, 11 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл) и по каплям добавляли DEAD (1,90 г, 11 ммоль) при 0°C. После добавления реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакцию гасили путем добавления воды и водную фазу экстрагировали

10 этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением соединения 79А.

МС (ИЭР) m/z 456,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия 2: Получение *tert*-бутил-2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (соединение 79В)

15

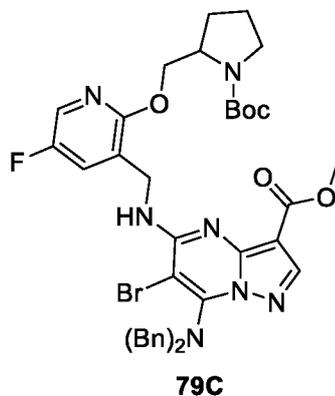


Терт-бутил-2-((3-((1,3-диоксоизоиндол-2-ил)метил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилат (3,00 г, 6,60 ммоль) растворяли в этаноле (30 мл), а затем добавляли гидразин-гидрат (0,83 г, 13,20 ммоль) и смесь оставляли реагировать в течение ночи при

20 60°C. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и концентрировали с получением соединения 79В.

МС (ИЭР) m/z 326,2 (M+H)⁺

Стадия 3: Получение метил-6-бром-5-((2-((1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламинопипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 79С)



5

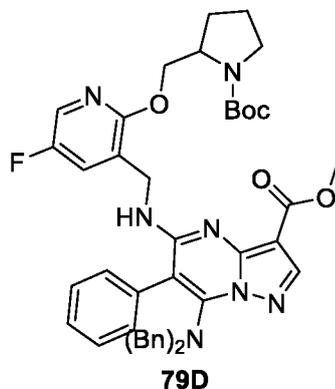
Трет-бутил-2-((3-(аминометил)-5-фторпиридин-2-ил)окси)метилпирролидин-1-карбоксилат (0,80 г, 2,45 ммоль), метил-6-бром-5-хлор-7-(добензиламинопипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,10 г, 2,23 ммоль), диизопропилэтиламин (0,86 г, 6,7 ммоль) и этанол (20 мл) добавляли в реакционную колбу, а затем смесь оставляли реагировать в течение ночи при 60°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который отделяли и очищали с получением **соединения 79С**.

10

МС (ИЭР) m/z 774,2 (M+H)⁺

Стадия 4: Получение метил-6-бром-5-((2-((1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламинопипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (соединение 79D)

15



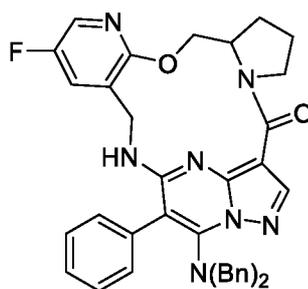
В защитной атмосфере азота метил-6-бром-5-((2-((1-(*трет*-бутилоксикарбонил)пирролидин-2-ил)метокси)-5-фторпиридин-3-ил)метил)амино)-7-(добензиламинопипразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилат (1,40 г, 1,80 ммоль), фенолбороновую кислоту (440 мг, 3,60 ммоль), XPhos PdG3 (169 мг, 0,20 ммоль), XPhos (95 мг, 0,20 ммоль) и K₃PO₄ (1,14 г, 5,40 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (7,5 мл), а затем реакционную смесь оставляли реагировать в течение ночи при 100°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии с получением **соединения 79D**.

20

МС (ИЭР) m/z 772,4 (M+H)⁺

Стадия 5: Получение (1³Е,1⁴Е)-1⁷-(добензиламино)-6⁵-фтор-1⁶-фенил-5-окса-8-аза-1(3,5)-пипразоло[1,5-а]пиримидин-6(2,3)-пиридин-3(1,2)-пирролидинациклооктафан-2-она (соединение 79Е)

25

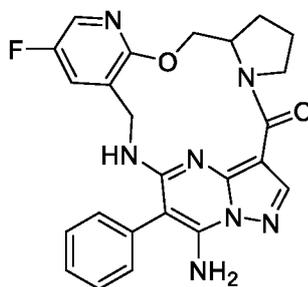


79E

Соединение 79E из примера 79 получали при помощи способа получения со стадии **6** примера 49.

МС (ИЭР) m/z 640,3 (M+H)⁺

- 5 **Стадия 6:** Получение ((1³E,1⁴E)-1⁷-амино-6⁵-фтор-1⁶-фенил-5-окса-8-аза-1(3,5)-пирозолино[1,5-а]пиримидин-6(2,3)-пиридин-3(1,2)-пирролидинациклооктафан-2-она (**соединение 79**)



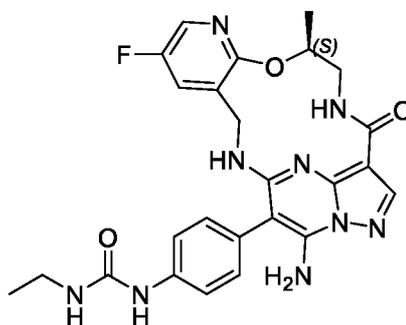
79

Соединение 79 из примера 79 получали при помощи способа получения со стадии **10** примера 49.

- 10 МС (ИЭР) m/z 460,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,92 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 7,66 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Гц, 1H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H), 7,52–7,45 (m, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,72 (t, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,95–4,84 (m, 1H), 4,76 (dd, $J = 11,1, 2,7$ Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 11,0$ Гц, 1H), 3,78 (dd, $J = 13,8, 5,4$ Гц, 1H), 2,29–2,11 (m, 2H), 2,08 (s, 2H), 1,78 (m, 1H).

- 15 **Пример 80:** Получение 1-(4-((*S*,1³*E*,1⁴*E*)-1⁷-амино-4⁵-фтор-6-метил-9-оксо-5-окса-2,8-диаза-1(5,3)-пиразоло[1,5-а]пиримидин-4(3,2)-пиридинациклононафан-1⁶-ил)-фенил)-3-этилмочевины (**соединение 80**):

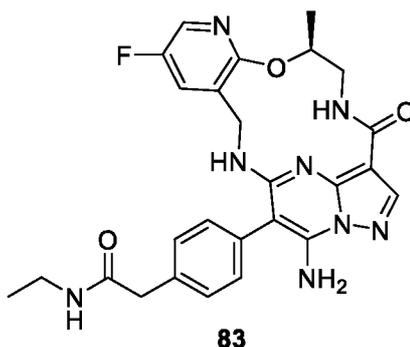


80

- 20 Применяя этиламин вместо циклопропилметанола, получали **соединение 80** из примера 80 при помощи способа получения из примера **63**.

МС (ИЭР) m/z 520,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,90 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,17 (d, $J = 16,8$ Гц, 2H), 6,99 (t, $J = 6,1$ Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,15 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,04–4,99 (m, 1H), 4,93 (dd, $J = 14,3, 5,7$ Гц, 1H), 4,04–3,97 (m, 1H), 3,88



Применяя N-этил-2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)ацетамид вместо 4-хлорфенилбороновой кислоты, получали **соединение 83** из примера 83 при помощи способа получения из примера **50**.

5 МС (ИЭР) m/z 519,2 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,86 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 8,30–7,93 (m, 3H), 7,71 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 64,3$ Гц, 2H), 7,00 (t, $J = 5,9$ Гц, 1H), 6,68 (s, 2H), 5,09–4,98 (m, 1H), 4,94 (dd, $J = 14,3, 6,1$ Гц, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,11 (dd, $J = 12,8, 6,8$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J = 6,0$ Гц, 3H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H).

10

Данные биологических испытаний:

Если не указано иное, экспериментальные материалы, реагенты, операции и способы, применяемые в следующих примерах исследования активности, являются коммерчески доступными или хорошо известными или легко получаемыми на основе уровня техники.

15 **Экспериментальный пример 1: Анализ активности в отношении киназ *in vitro* соединения согласно настоящему изобретению**

Экспериментальные задачи

Значения IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) соединений применяли в качестве показателя для оценки ингибирующего действия соединения на RET дикого типа, мутантную RET, TRKa, SRC, BTK и/или мутантную BTK.

20

Экспериментальные способы

При помощи анализа сдвига подвижности соединения испытывали на ингибирующую активность в отношении следующих киназ: RET дикого типа, мутантная RET, TRKa, SRC, BTK и/или мутантная BTK. Начальная концентрация испытываемого соединения составляла 1000 нМ, проводили 3-кратное разбавление, получали 10 значений концентрации, каждую концентрацию исследовали в отдельной лунке.

25

Реагенты и материалы:

Наименование реагента	Поставщик	№ артикула	№ партии
RET	Carna	08-159	13CBS-0134F
RETG810R	Proqinase	1724-0000-1	002
RET V804M	signalchem	R02-12GG	Y985-2
BTK	Carna	08-180	14CBS-0619Q
BTK C481S	Carna	08-547	14CBS-0633H
SRC	Carna	08-173	10CBS-1134K
TRKa	Carna	08-186	13CBS-0565G
Субстрат киназы 2	GL	190861	P200807-YS190861

Субстрат киназы 4	GL	112395	P171211-XY112395
Субстрат киназы 22	GL	112393	P200403-CL112393
ДМСО	Sigma	D8418-1L	SHBG3288V
384-луночный планшет	Corning	3573	12619003
384-луночный планшет	Corning	3575BC	31316039
MgCl ₂	Sigma	M1028	/
АТФ	Promega	V910B	/
ДТТ	Sigma	D0632	/

Аппаратура

Центрифуга (производитель: Eppendorf, модель: 5430)

- 5 Микропланшетный ридер для ферментных анализов (производитель: Perkin Elmer, модель: Caliper EZ Reader)
- Echo 550 (производитель: Labcyte, модель: Echo 550)

Приготовление буфера для киназной реакции:

- 10 20 мМ буфера на основе гидроксипиперазинатэтансульфоновой кислоты (Hepes) (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 1 мМ этиленгликоль-бис(аминоэтиловый эфир)тетрауксусной кислоты (EGTA), 0,02% полиоксипиридинлаурилового эфира (Brij35), 0,02 мг/мл N,O-бис(триметилсилил)ацетамида (BSA), 0,1 мМ Na₃VO₄, 2 мМ дитиотреитола (ДТТ), 1% ДМСО.

Соединение:

- 15 Испытываемые соединения растворяли в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО), готовили в виде 10 мМ концентрации для применения и хранили в шкафу с атмосферой азота вдали от света.

Условия реакции:

	АТФ (мкМ)	Время реакции
RET	16	60 мин
RET G810R	201	4 ч
RET V804M	5,4	60 мин
ВТК	71	30 мин
ВТК C481S	90	30 мин
SRC	19	30 мин
TRKa	47,8	30 мин

Процесс киназной реакции:

- 20 (1) Приготовление 1 × буфера для киназной реакции.
- (2) Получение градиента концентрации соединения: начальная концентрация соединений составляла 1000 нМ, которую разбавляли в 100 раз до конечной концентрации в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО) в 384-луночном планшете. Соединение разбавляли точно в 3 раза раствором киназного буфера, всего 10 значений концентрации, и конечная концентрация составляла 0,0508 нМ.
- 25 Разбавленную в 100 раз конечную концентрацию раствора в 100% диметилсульфоксиде (ДМСО) получали путем разбавления в исходном 384-луночном планшете. Жидкостный сепаратор Echo 550 применяли для переноса 250 нл разбавленной в 100 раз конечной концентрации соединения в целевой 384-луночный планшет. В лунки положительного и отрицательного контроля добавляли 250 нл ДМСО.
- 30 (3) Раствор киназы с разбавленной в 2,5 раза конечной концентрацией готовили при помощи 1 × киназного буфера.

- (4) 10 мкл раствора киназы с разбавленной в 2,5 раза конечной концентрацией добавляли в лунку с соединением и лунку положительного контроля, соответственно; 10 мкл 1× киназного буфера добавляли в лунку отрицательного контроля.
- 5 (5) После центрифугирования при 1000 об/мин в течение 30 секунд реакционный планшет встряхивали и перемешивали, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин.
- (6) Смешанный раствор с разбавленной в 25/15 раз конечной концентрацией аденозинтрифосфата (АТФ) и киназного субстрата готовили при помощи 1× киназного буфера.
- (7) Для инициирования реакции добавляли смешанный раствор (15 мкл) с разбавленной в 25/15 раз конечной концентрацией аденозинтрифосфата (АТФ) и субстрата.
- 10 (8) 384-луночный планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 секунд, встряхивали и хорошо перемешивали, а затем инкубировали при комнатной температуре в течение 30-240 мин.
- (9) После прекращения киназной реакции планшет центрифугировали при 1000 об/мин в течение 30 секунд, встряхивали и хорошо перемешивали.
- (10) Степень превращения считывали при помощи ридера Caliper EZ Reader.

15 **Данные анализа**

Формула расчета

% ингибирования = * 100

- где %превращения_образец представляет собой значение степени превращения для образца;
- 20 %превращения_мин.: среднее значение для лунок отрицательного контроля, представляющее собой значение степени превращения для лунок без ферментов; %превращения_макс.: среднее значение для лунок положительного контроля, представляющее собой значение степени превращения для лунок без ингибирования соединением.

Построение кривой зависимости от дозы

- 25 Логарифмическое значение концентрации принимали за ось X, а процент ингибирования принимали за ось Y. Для построения кривой зависимости от дозы применяли аналитическое программное обеспечение Graphpad 6.0, чтобы получить значение IC₅₀ каждого соединения как показателя активности в отношении ферментов.

Экспериментальные результаты представлены в Таблице 1:

№ соединения	RET ДТ (IC ₅₀ , нМ)	RET G810R (IC ₅₀ , нМ)	RET V804M (IC ₅₀ , нМ)	TRKa (IC ₅₀ , нМ)	SRC (IC ₅₀ , нМ)	ВТК (IC ₅₀ , нМ)	ВТК C481S (IC ₅₀ , нМ)
1	11	42.11	>10000	>10000	10,8	33,5	31,31
2	5285	-	-	46	-	-	-
3	22	-	-	>10000	-	-	54,75
4	2,2	20,96	160,5	294	0,096	3,391	9,84
5	237	-	-	>10000	-	-	-
6	5,1	-	-	1345	-	-	-
7	10	-	-	1853	-	-	-
8	13	-	-	1241	-	-	-
9	8,2	-	-	>10000	-	25,9	12,95
10	144	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000	>10000
11	15	-	-	925	-	-	-
12	36	-	-	>10000	-	-	-
13	5,3	-	-	>10000	-	-	-
14	127	-	-	>10000	-	-	-
16	543	-	-	1367	-	-	-
17	>10000	-	-	>10000	-	>10000	>10000
18	>10000	>10000	>10000	-	>10000	>10000	>10000
19	48,91	>10000	>10000	-	>10000	>10000	>10000
20	>10000	-	-	>10000	-	-	-
21	5,9	-	-	>10000	-	-	-
22	21	-	-	304	-	-	-
23	448	-	-	>10000	-	-	-
24	20	-	-	>10000	-	296	397,7
25	366	-	-	>10000	-	-	-
26	9	-	-	>10000	-	-	-
27	0,629	17,21	3,25	-	38,41	15,4	16,93
28	0,359	12	9,175	-	0,4557	1,111	0,96
29	20	-	-	>10000	-	-	-
30	5,1	15,09	76	>10000	3111	5177	-
31	4,055	12,34		>10000	843,2	>10000	-
32	14,25	98,17	59,02	-	-	-	-
33	407	-	-	-	196	>10000	-
34	5,4	376,8	-	-	-	-	-
35	1,9	196,9	-	-	-	-	-
36	27	>1000	-	-	-	-	-
37	95	>1000	-	-	-	-	-
38	>1000	>1000	-	-	-	>1000	-
39	3,0	375,6	-	-	-	-	-
40	465	-	-	-	105	176	-
41	13	>10000	>10000	-	-	2065	-
42	>1000	>1000	>1000	-	-	-	-
43	68	>10000	>10000	-	-	>10000	-
44	286	>1000	-	-	-	-	-
45	3,9	69,96	-	-	-	346	42,42
46	5,1	96,92	-	-	-	-	-
47	26	>1000	>1000	-	-	-	-
48	>1000	>1000	>1000	-	-	-	-

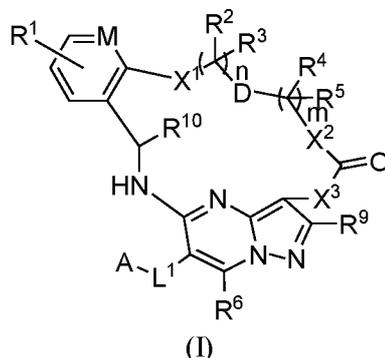
49	<0,51	9,3	1,3	-	-	9,2	15
50	0,83	-	-	-	-	1,8	1,48
51	1,6	-	-	-	-	1,0	1,9
52	5,4	588,3	-	-	-	-	-
53	>1000	>1000	-	-	-	>1000	>1000
54	105	>1000	>1000	-	2,1	48	104
55	1,1	84,27	-	-	-	-	-
56	1,2	49,69	-	-	0,13	1,5	0,96
57	47	>1000	-	-	-	-	-
58	3,4	155,1	-	-	-	-	-
59	2,4	130	38	-	-	-	-
60	3,5	360,9	-	-	-	3,6	-
61	1,0	21,81	-	-	-	-	-
62	0,26	15	0,94	-	-	-	-
63	1,2	22	3,5	65	2,8	33	-
64	128	-	-	-	61	>1000	-
65	2,1	-	-	-	-	3,5	6,6
66	1,3	53,73	-	101	-	1,7	1,45
67	1,19	35,65	3,58	-	-	-	-
68	6,2	155	15	-	-	-	-
69	0,87	16	2,8	-	-	-	-
70	15	>1000	551	-	-	-	-
71	1,2	23	1,6	-	-	-	-
72	0,56	14	1,4	-	-	-	-
73	4,4	238	137	-	-	-	-
74	323	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
75	20	>1000	311	-	-	22	52
76	922	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
77	>1000	>1000	>1000	-	-	>1000	>1000
78	2,5	337	24	-	-	1,7	1,7
79	104	>1000	>1000	-	-	45	97
80	0,6	15	0,99	-	-	-	-
81	89	>1000	384	-	-	-	-
82	1,1	138	9,5	-	-	-	-
83	49	>1000	281	-	-	-	-

«-» означает «не обнаружено».

- 5 Специалистам в данной области техники понятно, что приведенное выше описание приведено в качестве примера и является иллюстративным по своему характеру и предназначено для иллюстрации настоящего изобретения и его предпочтительных вариантов реализации. Специалистам в данной области техники понятно, что при помощи обычных экспериментов можно реализовывать очевидные модификации и изменения без отклонения от сущности настоящего изобретения. Предполагают, что все такие модификации включены в объем патентной заявки. Следовательно, настоящее изобретение определено пунктами следующей ниже формулы изобретения и их эквивалентами, но не приведенным выше описанием.
- 10 Все общедоступные публикации, цитируемые в настоящем описании, включены в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер:



где L^1 отсутствует или выбран из O, S, NH, $N(C_{1-6}$ алкила), $(CH_2)_nNH$, C(O), водорода;

A отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-10-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} гетероциклоалкила, оксо- C_{3-6} гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и amino- C_{1-6} алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

если L^1 представляет собой водород, A отсутствует;

альтернативно, заместитель в указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

M выбран из N и CH;

X^1 , X^2 и X^3 независимо отсутствуют или выбраны из O, S, $S(O)_2$, NH и $N(C_{1-6}$ алкила);

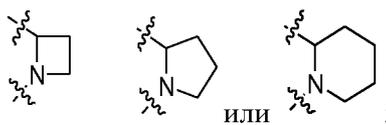
D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила или 3-10-членного гетероциклоалкила, где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и amino- C_{1-6} алкила;

каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 независимо выбран из водорода, галогена, amino, гидроксила, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкоксила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-(CH_2)_qNR^aR^b$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-NHC(O)R^a$, $-OR^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)R^a$, $-C(O)NHR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксил- C_{1-6} алкила и amino- C_{1-6} алкила;

альтернативно, R^2 и R^3 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, гидроксильной группой, циано, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкоксильной группой, ди(C_{1-6} алкил)amino, галоген- C_{1-6} алкилом, гидроксил- C_{1-6} алкилом и amino- C_{1-6} алкилом;

альтернативно, R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-7-членный циклоалкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, и указанный циклоалкил или гетероциклоалкил может быть замещен галогеном, amino, гидроксильной группой, циано, C_{1-6} алкилом, C_{1-6}

алкоксилем, ди(C₁₋₆ алкил)амино, галоген-C₁₋₆ алкилом, гидроксил-C₁₋₆ алкилом и амино-C₁₋₆ алкилом; альтернативно, R⁴ и R⁵ совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, и X²



образуют следующую структуру:

5 R⁶ выбран из водорода, amino, гидроксиль, галогена, циано, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила и 8-10-членного конденсированного гетероарила, -NR⁷R⁸, -NHR⁷, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR⁷, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R⁷, -OR⁷, -OC(O)OR⁷, -OC(O)R⁷, -C(O)R⁷, -C(O)NHR⁷ и -C(O)NR⁷R⁸; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой
10 или выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксиль, циано, C₁₋₆ алкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NH(CH₂)_qR^a, -N(CH₂)_qR^aR^b, -NC(O)OR^a, -NC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и amino-C₁₋₆ алкила; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

15 R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила, amino-C₁₋₄ алкила, галоген-C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 3-10-членного циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 6-8-членного моноарила, 5-10-членного моногетероарила, 8-10-членного конденсированного гетероарила; заместитель(и) представляет(ют) собой оксо, галоген, amino, гидроксил, циано, C₁₋₆ алкил, 5-6-членный арилокси, 5-6-членный гетероарилокси, -NH(CH₂)_qR^a, -N(CH₂)_qR^aR^b, -NC(O)OR^a, -NC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкил, гидроксил-C₁₋₄ алкил и amino-C₁₋₄ алкил; альтернативно, заместитель на указанном циклоалкиле, гетероциклоалкиле, ариле, гетероариле и конденсированном гетероариле и смежный атом в кольце связаны с образованием кольца;

25 R⁹ и R¹⁰ независимо выбраны из водорода, C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, галогена и циано; предпочтительно указанный C₁₋₆ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила, C₅₋₆ арила, C₅₋₆ гетероарила и C₁₋₄ алкилсульфонил, в которых указанный C₁₋₄ алкил, C₅₋₆ арил и C₅₋₆ гетероарил могут быть замещены галогеном, amino, C₃₋₆ циклоалкилом, C₃₋₆ гетероциклоалкилом, где гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O или S;

30 каждый из m, n и q независимо выбран из 0, 1, 2, 3 и 4;
оба L¹ и R⁶ не являются водородом.

2. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что

35 L¹ отсутствует или выбран из O, S, NH, N(C₁₋₆ алкила), (CH₂)_nNH, C(O);

A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного 6-8-членного моноарила, замещенного или незамещенного 5-7-членного моногетероарила и замещенного или незамещенного 8-10-членного конденсированного гетероарила; если указанные группы являются
40 замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксиль, циано, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, оксо-C₃₋₆ гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -(CH₂)_qC(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и amino-C₁₋₆ алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле,
45 моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O или S;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила, фенила, C₁₋₄ алкилсульфонил, где указанный C₁₋₄

алкил может быть замещен галогеном, амино, C₃₋₆ циклоалкилом;

X¹ отсутствует или выбран из O, S и S(O)₂; X² выбран из NH и N(C₁₋₆ алкила); и X³ отсутствует или представляет собой NH;

5 D отсутствует или выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклоалкила, и гетероатом(ы) в указанном циклоалкиле представляет(ют) собой N, O; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) представляет(ют) собой галоген, амино, гидроксил, C₁₋₄ алкил и галоген-C₁₋₄ алкил;

R¹ представляет собой галоген, амино, C₁₋₄ алкил или галоген-C₁₋₄ алкил;

R², R³, R⁴ и R⁵ независимо выбраны из водорода, C₁₋₆ алкила или галоген-C₁₋₆ алкила;

10 R⁶ выбран из водорода, амино, -NR⁷R⁸ или -NHR⁷;

R⁷ и R⁸ выбраны из C₁₋₄ алкила и галоген-C₁₋₄ алкила;

R⁹ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, галоген-C₁₋₆ алкила, галогена и циано; предпочтительно указанный C₁₋₆ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

15 R¹⁰ выбран из водорода и C₁₋₆ алкила; предпочтительно указанный C₁₋₆ алкил выбран из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила и изобутила;

m выбран из 0, 1 или 2;

n выбран из 0, 1 или 2;

q выбран из 0, 1 или 2.

20 3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что L¹ отсутствует или представляет собой NH; более предпочтительно L¹ отсутствует.

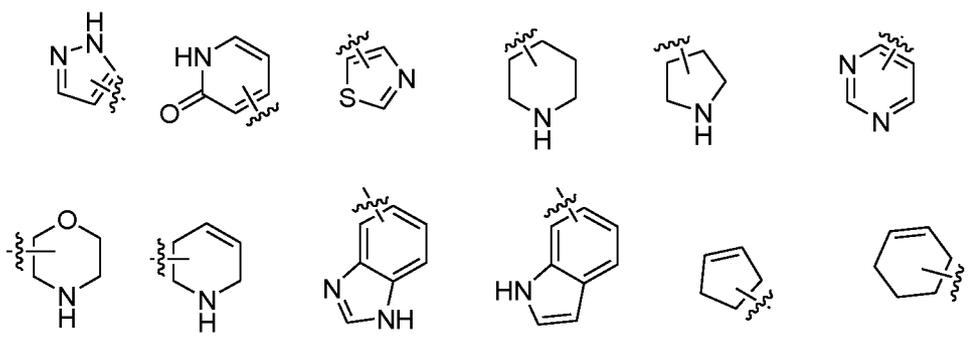
25 4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер,

отличающиеся тем, что A выбран из замещенного или незамещенного 3-6-членного циклоалкила, замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного фенила и замещенного или незамещенного 5-6-членного моногетероарила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из галогена, амино, гидроксила, циано, C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₃₋₆ гетероциклоалкила, оксо-C₃₋₆ гетероциклоалкила, 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -(CH₂)_qC(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₆ алкила, гидроксил-C₁₋₆ алкила и амино-C₁₋₆ алкила; где гетероатом(ы) в указанном гетероциклоалкиле, моногетероариле, конденсированном гетероариле представляет(ют) собой N, O

30 или S;

35 R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила, фенила и C₁₋₄ алкилсульфонила, где указанный C₁₋₄ алкил может быть замещен галогеном, амино и C₃₋₆ циклоалкилом;

40 5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что A выбран из замещенных или незамещенных следующих групп: фенил, пиридил, циклопентил, циклогексил, циклобутил, циклопропил,



если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из оксо, галогена, amino, гидроксила, циано, C₁₋₄ алкила, замещенного или незамещенного 5-6-членного арилокси, 5-6-членного гетероарилокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -(CH₂)_qNR^aR^b, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -NHC(O)R^a, -OR^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)R^a, -C(O)R^a, -C(O)NHR^a, -C(O)NR^aR^b, галоген-C₁₋₄ алкила, гидроксил-C₁₋₄ алкила и amino-C₁₋₄ алкила; при этом в указанном гетероариле гетероатом(ы) представляет(ют) собой N, O, S;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила; предпочтительно R^a и R^b независимо выбраны из метила, этила, пропила, изопропила, *n*-бутила, изобутила и *трет*-бутила; где указанный C₁₋₄ алкил может быть замещен галогеном, amino и C₃₋₆ циклоалкилом, q выбран из 0, 1 и 2.

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что А выбран из замещенных или незамещенных следующих групп: фенила, циклопентенила, циклогексенила и пиразолила; предпочтительно фенила; если указанные группы являются замещенными, заместитель(и) выбран(ы) из галогена, amino, C₁₋₄ алкила, фенокси, -NR^aR^b, -NHR^a, -NHC(O)OR^a, -NHC(O)NHR^a, -OR^a, -C(O)NHR^a и -(CH₂)_qC(O)NHR^a;

R^a и R^b независимо выбраны из C₁₋₄ алкила; q выбран из 1 и 2.

7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что, когда группа А представляет собой замещенную группу, она замещена 1, 2 или 3 заместителями; предпочтительно А выбран из фенила или циклогексенила, который является монозамещенным заместителями в *o*-, *m*- или *n*-положении или дизамещенным в *m*- или *n*-положении.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что М представляет собой N.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что X¹ представляет собой O; X² представляет собой NH; X³ отсутствует.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что D выбран из циклопропила, циклобутила, циклопентила, оксациклопропила, оксоциклопропила, оксоциклобутила, оксоциклопентила, азиридила, азетидинила или пирролидинила; предпочтительно D отсутствует.

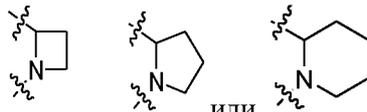
11. Соединение по любому из п.п. 1-10 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль,

сольват или таутомер, отличающиеся тем, что R^1 находится в *m*-положении к *M*, и предпочтительно R^1 представляет собой галоген, и более предпочтительно R^1 представляет собой F или Cl.

5 12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила; и R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород;

13. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что R^4 и R^5 совместно с атомом углерода, к которому они

10 присоединены, и X^2 , образуют следующую структуру:



14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что R^6 выбран из водорода и амина.

15 15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что

R^9 представляет собой водород; R^{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила; более предпочтительно оба из R^9 и R^{10} представляют собой водород.

20 16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что *m* выбран из 0, 1 или 2 и предпочтительно равняется 1; *n* выбран из 0 или 1 и предпочтительно равняется 1.

25 17. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, отличающиеся тем, что

L^1 отсутствует;

A выбран из следующих замещенных или незамещенных групп: фенил, циклопентенил, циклогексенил и пиразолил;

30 если указанные группы являются замещенными, они замещены 1 или 2 заместителями, выбранными из галогена, амина, C_{1-4} алкила, фенокси, $-NR^aR^b$, $-NHR^a$, $-NHC(O)OR^a$, $-NHC(O)NHR^a$, $-OR^a$, $-C(O)NHR^a$ и $-(CH_2)_qC(O)NHR^a$;

R^a и R^b независимо выбраны из C_{1-4} алкила;

q выбран из 1 и 2;

M представляет собой N;

35 X^1 представляет собой O; X^2 представляет собой NH; X^3 отсутствует;

D отсутствует;

R^1 представляет собой галоген;

R^2 выбран из водорода, C_{1-6} алкила; и R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород;

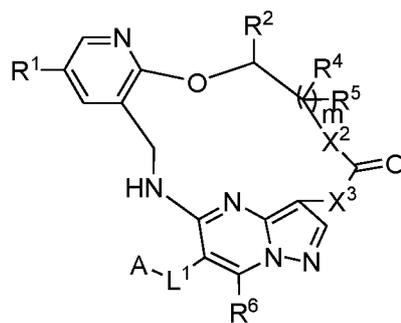
R^6 выбран из водорода и амина;

40 R^9 представляет собой водород;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-6} алкила;

m равняется 1, *n* равняется 1.

45 18. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, имеющие структуру общей формулы (Ia)

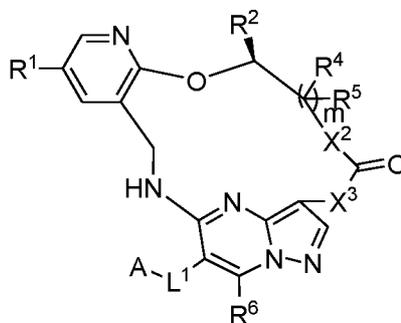


(Ia)

отличающиеся тем, что L^1 , A, X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 и m являются такими, как определено в любом из пп. 1-17.

5

19. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер, имеющие структуру общей формулы (Ib)

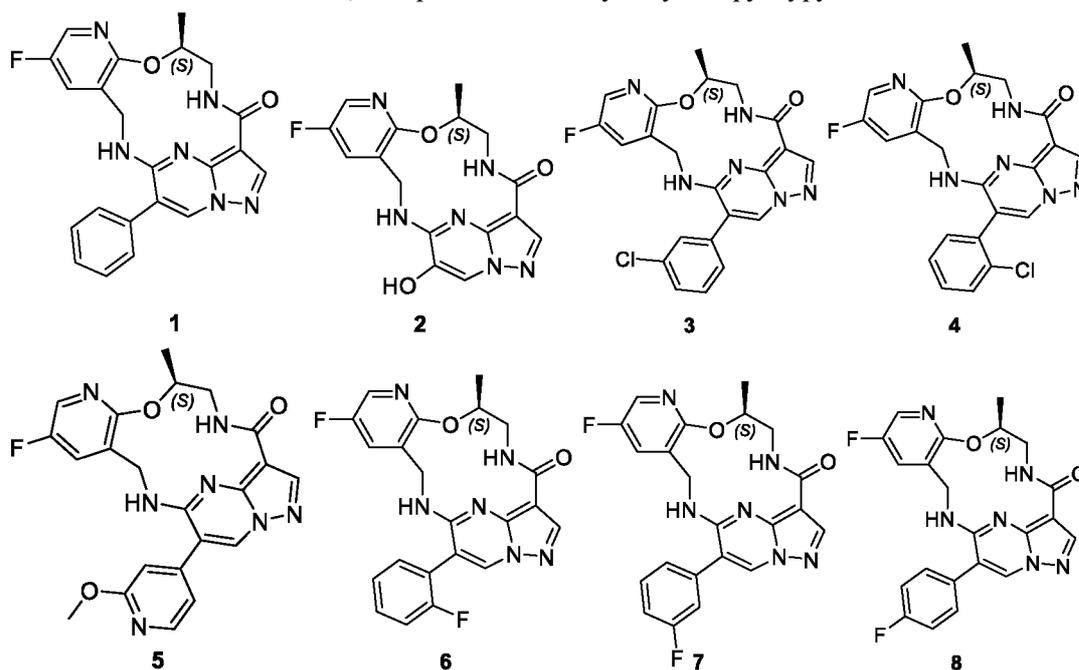


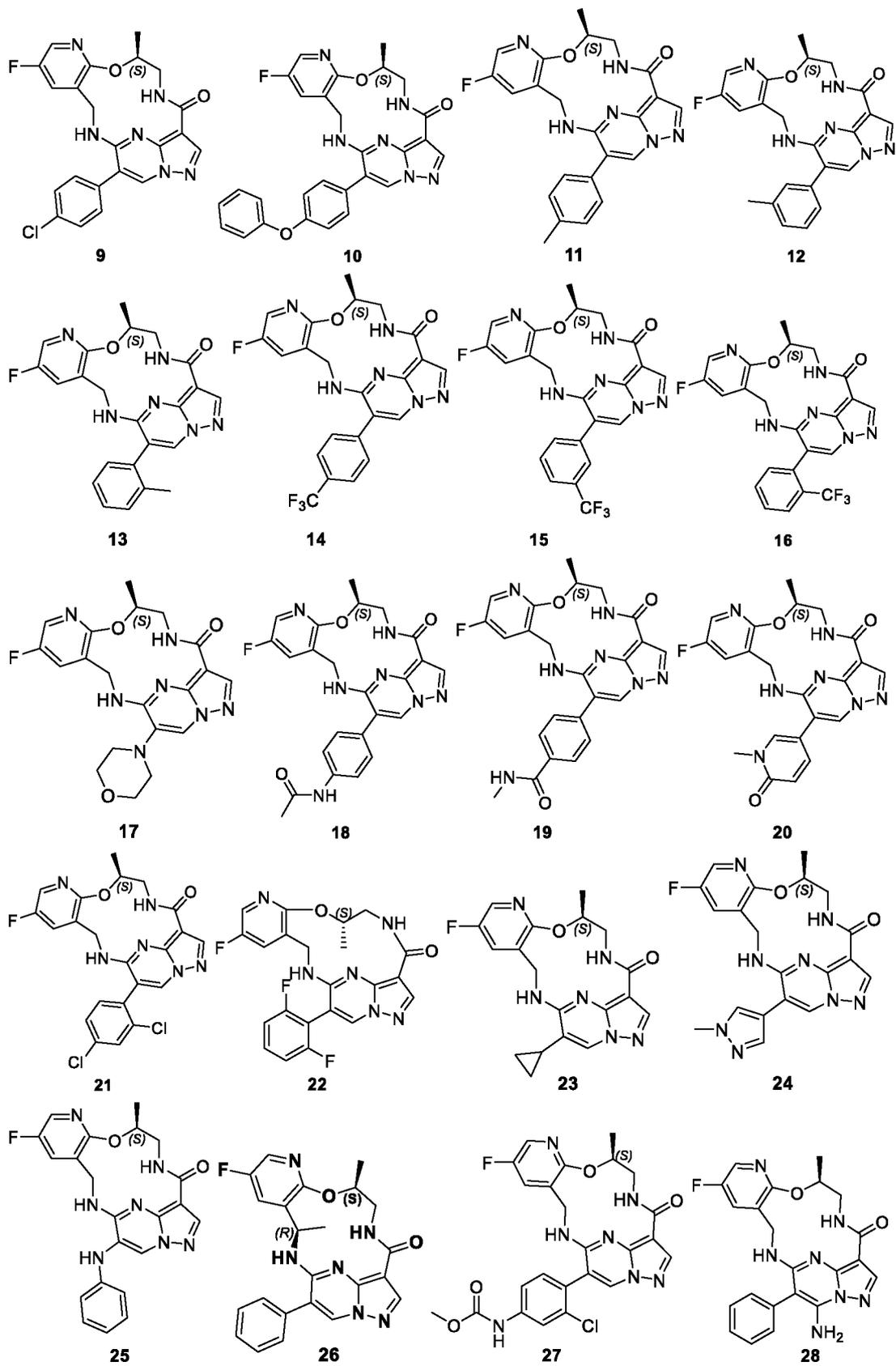
(Ib)

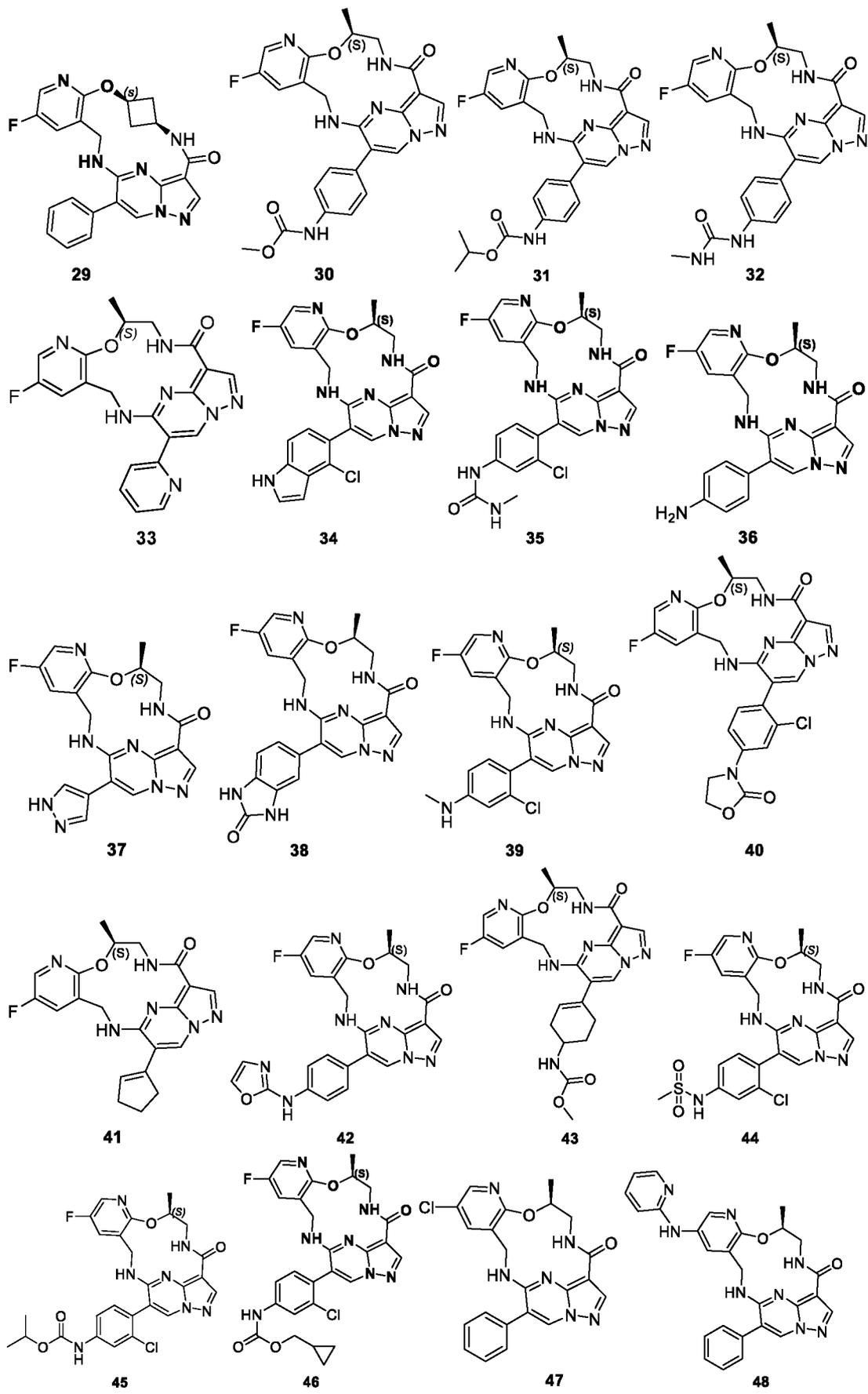
отличающиеся тем, что R^2 представляет собой C_{1-6} алкил и предпочтительно метил; L^1 , A, X^2 , X^3 , R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , m являются такими, как определено в любом из пп. 1-17.

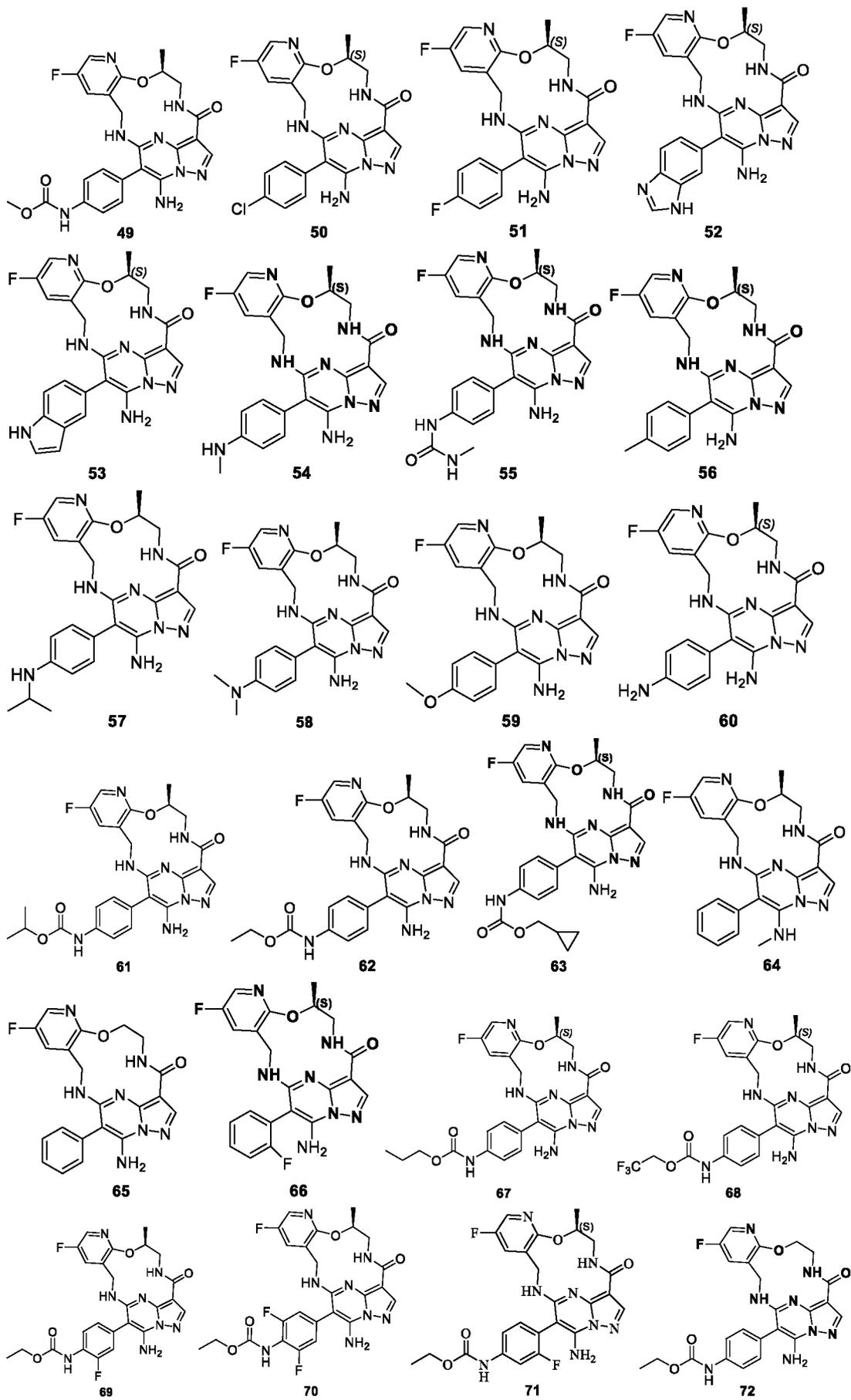
10

20. Соединение по п. 1, которое имеет следующую структуру:

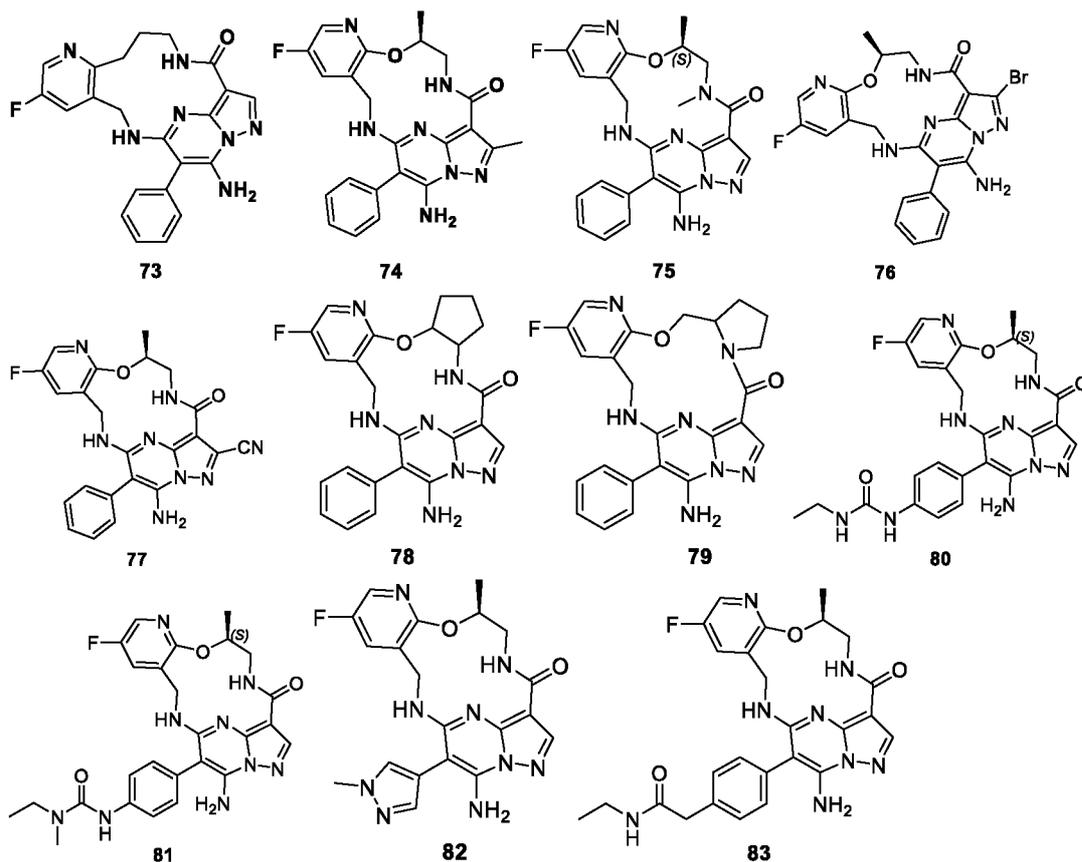








5



или его стереоизомер, фармацевтически приемлемая соль, сольват или таутомер.

5

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-20 или его стереоизомер, фармацевтически приемлемую соль, сольват или таутомер, а также фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

10 22. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или таутомера для получения лекарственного средства для лечения заболеваний или расстройств, отличающееся тем, что указанные заболевания или расстройства выбраны из раковых заболеваний.

15 23. Применение по п. 22, отличающееся тем, что указанные раковые заболевания представляют собой рак легкого, папиллярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, рецидивирующий рак щитовидной железы, рефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, множественную эндокринную неоплазию типа 2A или типа 2B (MEN2A или MEN2B, соответственно), феохромоцитому,
20 гиперплазию паращитовидной железы, рак молочной железы, колоректальный рак, папиллярный почечно-клеточный рак, ганглионейрому слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и рак шейки матки.

24. Применение по п. 23, отличающееся тем, что указанные раковые заболевания связаны с
25 следующими нарушениями регуляции: ген RET, киназа RET, или раковые заболевания вызваны нарушением регуляции экспрессии, или активности, или уровня любого из гена RET и киназы RET.

25. Применение по п. 23 или п. 24, отличающееся тем, что указанные раковые заболевания представляют собой медулярный рак щитовидной железы (МРЩЖ), немелкоклеточный рак легкого

(НМРЛ), а также метастатические солидные опухоли и прогрессирующие солидные опухоли с мутациями/слиянием генов RET.

5 26. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или таутомера для получения лекарственного средства для лечения ВТК-опосредованных заболеваний.

10 27. Применение по п. 26, отличающееся тем, что указанные ВТК-опосредованные заболевания выбраны из раковых или аутоиммунных заболеваний.

15 28. Применение по п. 27, отличающееся тем, что указанные раковые заболевания выбраны из одного или более из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, мантийноклеточной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, В-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза из зрелых В-клеток, хронического лимфобластного лейкоза с дефицитом 17p, макроглобулинемии Вальденстрема, лимфоплазмоцитарной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточной миеломы, плазмцитомы, интранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы и первичной экссудативной лимфомы; указанные аутоиммунные заболевания выбраны из одного или более из системной красной волчанки, ревматоидного артрита и рассеянного склероза.

25 29. Применение соединения по любому из пп. 1-20 или его стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли, сольвата или таутомера для получения лекарственного средства для лечения SRC-опосредованных заболеваний.

30 30. Применение по п. 29, отличающееся тем, что указанные SRC-опосредованные заболевания выбраны из раковых заболеваний; предпочтительно указанные раковые заболевания выбраны из одного или более из трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ), немелкоклеточного рака легкого, рака поджелудочной железы, колоректального рака и рака предстательной железы.