

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293264 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.10(22) Дата подачи заявки
2021.07.08

(51) Int. Cl. C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 293/10 (2006.01)
A61K 31/395 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОР ROCK, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202010676711.6; 202110040185.9

(32) 2020.07.14; 2021.01.11

(33) CN

(86) PCT/CN2021/105263

(87) WO 2022/012409 2022.01.20

(71) Заявитель:

УХАНЬ ЛЛ САЙЕНС ЭНД
ТЕКНОЛОДЖИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
КО., ЛТД. (CN)

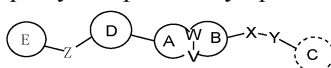
(72) Изобретатель:

Ли Цзиньпин, Цзэн Цзин, Го Сяодань,
Пэн Вэй, Лоу Цзюнь, Лю Ли, Чэнь
Сяоя, Чжан Ихань, Чэнь Юнкай, Ван
Чаодун, Ву Вэй, Юань И (CN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Ингибитор ROCK, представленный формулой (I), способ его получения и применение. Указанный ингибитор ROCK обладает превосходной активностью по ингибированию ROCK, в частности характеризуется хорошим селективным ингибированием киназы ROCK2, обладает высокой безопасностью и метаболической стабильностью, а также высокой биодоступностью. Способ получения указанного ингибитора ROCK прост, указанный ингибитор ROCK легко поддается очистке и, следовательно, имеет хорошую перспективу применения.



A1

202293264

202293264

A1

ИНГИБИТОР ROCK, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявки на патент № 202010676711.6 и заявки на патент № 202110040185.9, поданных в Национальное управление интеллектуальной собственности Китая (China National Intellectual Property Administration) 14 июля 2020 года и 11 января 2021 года, соответственно, под названием «ИНГИБИТОР ROCK, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ», которые полностью включены в настоящее описание посредством ссылок.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к технической области лекарственных средств, и в частности, относится к ингибитору ROCK, а также способу его получения и применению.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

- 15 Идиопатический интерстициальный легочный фиброз (ИЛФ) представляет собой хроническое диффузное интерстициальное заболевание легких с неизвестной причиной, патологические изменения при котором проявляются в виде обычной интерстициальной пневмонии, а также преимущественно обнаруживаются признаки обычной интерстициальной пневмонии по данным гистопатологических и визуализационных исследований. Патологическое состояние
- 20 необратимо прогрессирует вследствие сложного патогенеза заболевания, при этом ранняя диагностика затруднена; выживаемость пациентов с диагностированным заболеванием заметно снижается с течением времени, и 3-летняя выживаемость составляет 50%, тогда как 5-летняя выживаемость составляет только 20%, что ниже, чем при большинстве раковых заболеваний (таких как лейкоз, рак молочной железы, рак толстой кишки, опухоль матки и рак
- 25 почки), и поэтому заболевание называют «нераковым раком». В настоящее время не существует терапевтического средства с определенной значимой эффективностью для лечения ИЛФ. Согласно результатам рандомизированных контролируемых клинических исследований последних лет и фактическим клиническим состояниям в Китае, в случае необходимости могут быть применены такие препараты, как пирфенидон и нинтеданиб. Лечение
- 30 нинтеданибом рекомендуется проводить только для пациентов с ИЛФ при легкой или умеренной легочной дисфункции, в то время как целесообразность лечения нинтеданибом для пациентов с ИЛФ при тяжелой легочной дисфункции и курс лечения требуют дальнейшего обсуждения.

Rho ГТФаза была открыта в 1985 году, она принадлежит к суперсемейству Ras и имеет 25% гомологии с Ras. В настоящее время представители семейства Rho ГТФаз, обнаруженные в клетках тканей млекопитающих, главным образом представляют собой Rho (A, B, C), Rac (1, 2, 3), Cdc42 (Cdc42Hs/G25K, TC10, Tcl), Rho D, Rho G, Chp (1, 2), Rnd (Rho E/Rnd3, Rnd1/Rho6, Rnd2/Rho7), Rho H/TTF, Rif, Wtch1 и Rho BTV (1, 2), среди которых Rho (A, B, C) является одним из наиболее важных представителей семейства Rho ГТФаз. Rho-ассоциированная протеинкиназа (ROCK), также называемая Rho-ассоциированной киназой, принадлежит к семейству серин-треониновых протеинкиназ и имеет молекулярную массу примерно 160 кДа, она представляет собой участвующую в передаче сигнала ниже по каскаду эффекторную молекулу Rho, которая в настоящее время наиболее подробно изучается с точки зрения исследования функций. ROCK включает подтипы ROCK1 (ROK β , p160-ROCK) и ROCK2 (ROK α). Аминокислотные последовательности этих двух подтипов идентичны на 65% и имеют высокую степень подобия (92% идентичности) в киназном домене. ROCK распределена по всему организму, при этом, для сравнения, ROCK1 более выражено экспрессируется в не относящихся к нервной системе тканях (кровь, тонкий кишечник, тимус и так далее), тогда как ROCK2 более выражено экспрессируется в головном мозге, сердце и толстом кишечнике. ROCK участвует в возникновении различных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, включая гипертензию, атеросклероз, ишемический инсульт, заболевания сердца, диабетическую нефропатию, заболевания глаз, опухоли, заболевания, связанные с повреждением нервов, лучевое поражение, аутоиммунные заболевания и тому подобное. Например, сигнальный путь Rho/ROCK участвует в активации НАД(Ф)Н-оксидазы и индуцирует окислительный стресс, что вызывает повреждение микроциркуляторного русла сердца и индуцируемый С-реактивным белком атеротромбоз; высокий уровень глюкозы может активировать сигнальный путь Rho/ROCK, индуцировать экспрессию висцерального адипокина и проколлагена I типа в кардиобласте и вызывать гиперпролиферацию кардиобласта, и таким образом индуцировать диабетическую кардиомиопатию; активация сигнального пути Rho/ROCK может регулировать сигнальный путь NF- κ B, активировать экспрессию воспалительных генов и индуцировать возникновение диабетической нефропатии; сигнальный путь Rho/ROCK участвует в изменении проницаемости биопленок и воздействии на метастазирование раковых клеток; в случае повреждения спинного мозга Rho активируется, индуцируя атрофию конусов роста и тем самым вызывая нарушение регенерации аксонов и одновременно индуцируя ингибирование роста нейронов с помощью

протеогликана хондроитинсульфата.

Помимо этого, сигнальный путь Rho/ROCK участвует в возникновении и прогрессировании фиброзных заболеваний. Активация сигнального пути Rho/ROCK может повышать степень ишемического фиброза миокарда, а в тканях сердца крысы с острым фиброзом миокарда наблюдается значительно повышенная экспрессия Rho и ROCK. Активация сигнального пути Rho/ROCK может индуцировать фосфорилирование актина, что инициирует клеточный фиброз. Результаты экспериментов как *in vivo*, так и *in vitro* демонстрируют, что физиологическое и патологическое сердечно-легочное повреждение, вызванное облучением в течение определенного периода времени, связано с фиброзом, индуцируемым при участии пути Rho/ROCK. Образование способствующего адгезии эндотелиальных клеток фибронектина и усиление фокальной адгезии, снижение миграции эндотелиальных клеток и эндотелиальная дисфункция вследствие воздействия ионизирующего излучения связаны с реорганизацией актинового каркаса и образованием стресс-волокон, вызванными активацией сигнального пути Rho/ROCK.

Что касается поражения легких при ИЛФ, то мишенями являются главным образом эпителиальные клетки альвеол (ACE), и гибель ACE инициирует реакции ранозаживления, включая активацию врожденного иммунитета, транссудацию и внесосудистое свертывание, накопление, пролиферацию и активацию фибробластов, синтез внеклеточного матрикса и образование в нем поперечных сшивок, спадение альвеол и регенерацию эпителия. Обеспечиваемые ROCK сигналы могут существенно регулировать активность этих клеток, участвующих в реакции заживления, в частности, активность эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток и фибробластов. Ключевая роль ROCK в этих ответах также свидетельствует о потенциальной эффективности ингибиторов ROCK для лечения легочного фиброза.

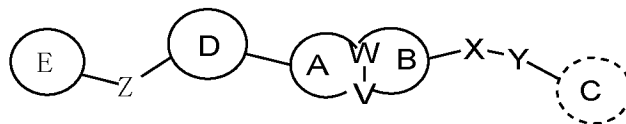
В настоящее время на рынке отсутствуют лекарственные средства для лечения многочисленных расстройств, включая фиброз, путем ингибирования ROCK. Разработка новых лекарственных средств требует тщательной оптимизации химических и биологических свойств соединений-прототипов. Также указанные соединения должны иметь желаемые фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Этот трудоемкий процесс разработки, как правило, требует масштабной экспериментальной работы. Во многих случаях процесс выявления наиболее предпочтительного соединения часто требует получения тысяч структурно схожих соединений. Таким образом, разработка соединения с новой структурой,

обладающего ингибирующим действием в отношении киназ ROCK1 и/или ROCK2, путем улучшения ингибитора киназы ROCK имеет несомненную важность для лечения упомянутых выше заболеваний.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Для решения проблем, известных из уровня техники, в настоящем раскрытии предложено соединение, представленное формулой (I) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:

10



(I)

где

кольцо A представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c: 3-20-членный гетероцикл или 5-20-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d: C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероцикл, C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо A и кольцо B образуют конденсированное кольцо с W и V в качестве мест соединения; R_c и R_d являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, формила и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_s: C₁₋₂₀ алкила и C₁₋₂₀ алкокси;

каждый из W и V независимо представляет собой C или N, и при этом W и V не являются N одновременно;

X представляет собой -C(=O)-;

Y представляет собой OH, химическую связь, C₁₋₂₀ алкокси, C₁₋₂₀ алкил, -NH- или -N(C₁₋₂₀ алкил)-, -NH(C₁₋₂₀ алкил) или -NH(C₁₋₂₀ алкокси), где указанный C₁₋₂₀ алкокси, указанный C₁₋₂₀ алкил и указанные C₁₋₂₀ алкокси и C₁₋₂₀ алкил в «-N(C₁₋₂₀ алкил)-, NH(C₁₋₂₀ алкил) или -NH(C₁₋₂₀ алкокси)» могут быть незамещенными или необязательно замещенными одним, двумя или более R_s;



может присутствовать или отсутствовать;

при условии, если Y представляет собой OH, C₁₋₂₀ алкокси, C₁₋₂₀ алкил, -NH(C₁₋₂₀ алкил) или -

NH(C₁₋₂₀ алкокси),  отсутствует;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп,

5 незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Ra: 3-20-членного гетероциклила, 5-20-членного гетероарила, C₃₋₂₀ циклоалкила и C₆₋₂₀ арила;

когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₂₀ алкил)-,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rb: C₁₋₂₀ алкила, 3-20-членного гетероциклила, 5-20-членного гетероарила, C₃₋₂₀ циклоалкила и C₆₋₂₀ арила;

10 Ra и Rb являются одинаковыми или различными и каждый из них независимо выбран из галогена, CN, C₁₋₂₀ алкила, незамещенного или необязательно замещенного одним, двумя или более Rs, OH, 5-20-членного гетероарила и 5-20-членного галогенгетероарила;

кольцо D представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Re: C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероциклил, C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил, и кольцо A соединено с кольцом D через атом N;

15 Re выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rs: C₁₋₂₀ алкила, C₃₋₂₀ циклоалкила, C₁₋₂₀ алкокси, C₆₋₂₀ арила, 3-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

или, когда в кольце D присутствуют по меньшей мере два заместителя Re, два соседних Re совместно с атомом в кольце D, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероциклил или 3-20-членный гетероарил;

Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₂₀ алкила, C₁₋₂₀ алкокси, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

25 Z представляет собой -NH-;

кольцо E представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Rf: C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил;

Rf выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rg: C₁₋₂₀ алкила, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

30

Rg выбран из галогена, CN, OH, C₁-C₂₀ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или более галогенами, и -O-5-20-членного гетероарила, где -O-5-20-членный гетероарил необязательно замещен -C(O)-NH₂.

5 Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия W выбран из N и C;

V выбран из C;

X представляет собой -C(=O)-;

Y представляет собой OH, химическую связь, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-, -NH(C₁₋₆ алкил) или -NH(C₁₋₆ алкокси), где указанный C₁₋₆ алкокси, указанный C₁₋₆

10 алкил и указанные C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкил в «-N(C₁₋₆ алкиле)-, -NH(C₁₋₆ алкиле) или -NH(C₁₋₆ алкокси)» могут быть незамещенными или необязательно замещенными одним, двумя или более Rs;

Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила.

15

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия,

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Ra: 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

20 Ra выбран из F, Cl, CN, OH и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или более галогенами;

когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rb: C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

25 Rb выбран из F, Cl, CN, OH и 5-12-членного гетероарила, замещенного F или Cl;

В одном из вариантов реализации, когда Y представляет собой химическую связь, X соединен с гетероатомом 3-6-членного гетероциклила, представленного ;

кольцо A представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Rc: 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

30

кольцо B представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно

замещенную одним, двумя или более R_d: 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил;

кольцо A и кольцо B образуют конденсированное кольцо с W и V в качестве мест соединения;

R_c и R_d являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из F,

- 5 Cl, amino, гидроксила, формила и C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил является незамещенным или необязательно замещенным одним, двумя или более галогенами;

кольцо D представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_e: C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил; и кольцо A соединено с кольцом D через атом N;

- 10 R_e выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_s: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или, когда в кольце D присутствуют по меньшей мере два заместителя R_e, два соседних R_e совместно с атомом в кольце D, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆

- 15 циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

R_s выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Z представляет собой -NH-;

кольцо E представляет собой C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил, незамещенный или

- 20 необязательно замещенный одним, двумя или более R_f;

R_f выбран из F, Cl и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_g: C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

R_g выбран из F, Cl и -O-5-12-членного гетероарила, где -O-5-12-членный гетероарил необязательно замещен -C(O)-NH₂.

25

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего раскрытия W выбран из N и C;

V выбран из C;

X представляет собой -C(=O)-;

- 30 Y представляет собой OH, химическую связь, -NH- или -N(метил)- при условии, что когда Y

представляет собой OH,  отсутствует;

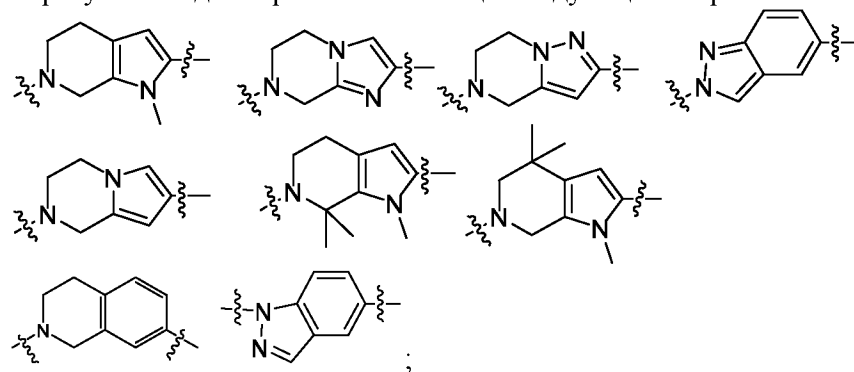
когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп:
азетидинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F; азетидинила,
незамещенного или замещенного одним, двумя или более CN; азетидинила, незамещенного
или замещенного одним, двумя или более CF₂; азетидинила, незамещенного или замещенного
5 одним, двумя или более CF₃; и азолидинила, незамещенного или замещенного F и/или OH;

когда Y представляет собой -NH- или -N(метил)-,  выбран из следующих групп:
циклобутила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F; изопропила;
пиридазинила; азетидинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более CN;
азолидинила, замещенного F и/или OH; этила, незамещенного или замещенного одним, двумя
10 или более F; -N-хлорпиридинпиперидинила и пиридинила, незамещенного или замещенного
одним, двумя или более F;

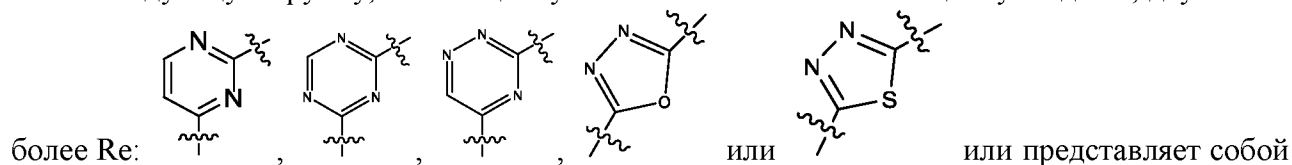
В одном из вариантов реализации, когда Y представляет собой химическую связь, X соединен
с гетероатомом гетероциклила, представленного ;

В одном из вариантов реализации, когда  отсутствует, Y представляет собой метил,
15 этил, пропил, бутил, -CH₂CF₃, -NH-CH₂CF₃, -NHCH₂(CH₂)₂, -OCH₂CF₃ или -OCH₂CH₃;

Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия кольцо A и кольцо B
образуют конденсированное кольцо следующим образом:

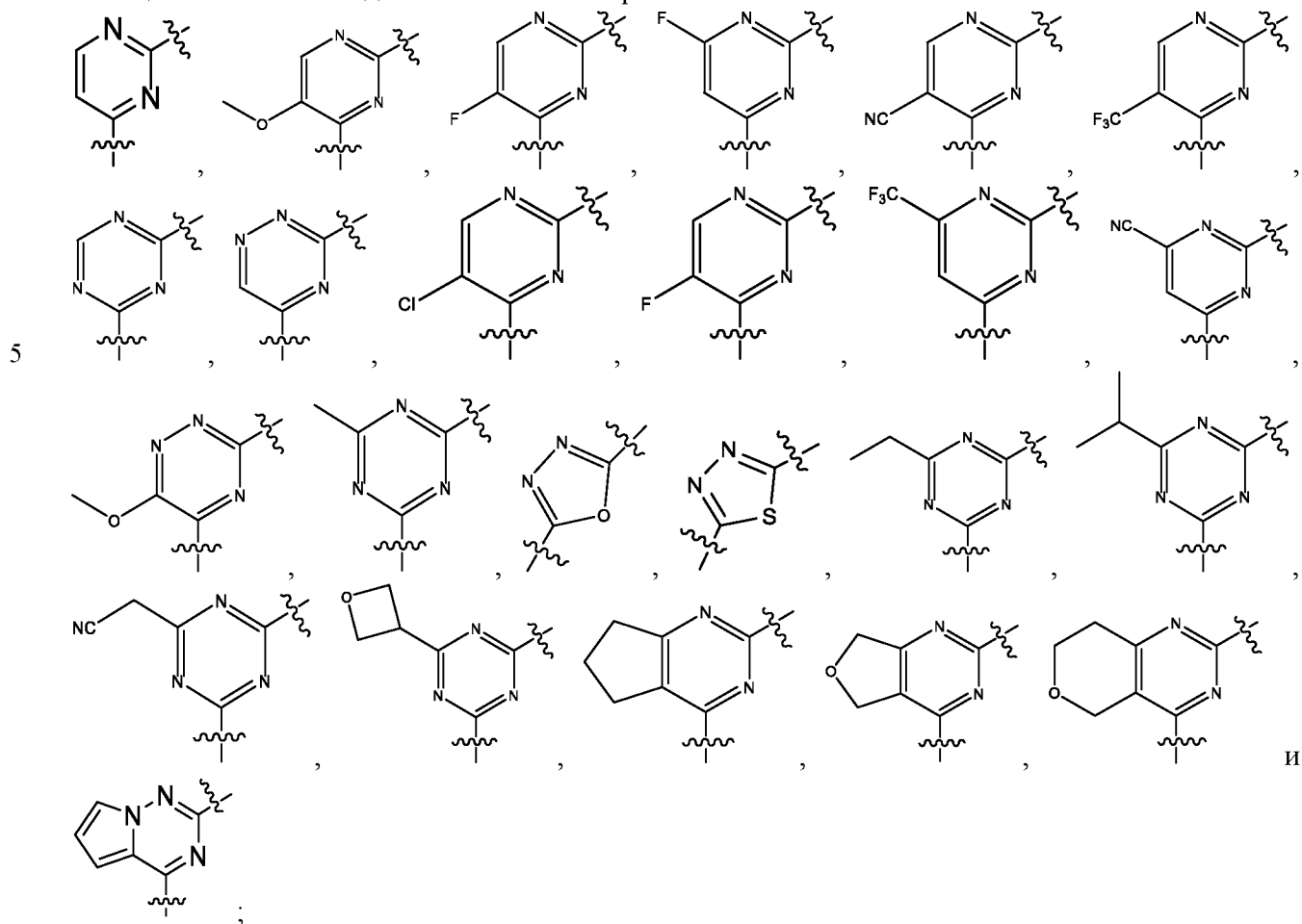


Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия кольцо D представляет
собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или

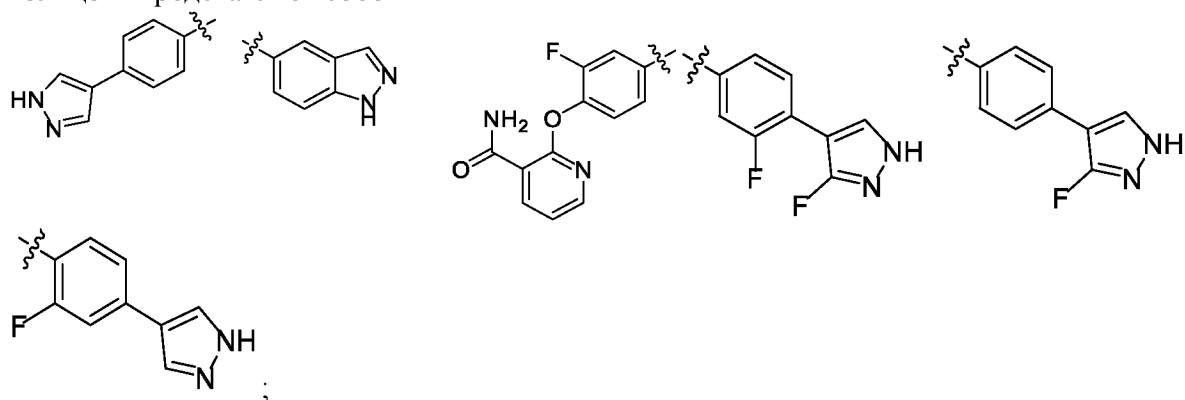


где Re является таким, как определено выше.

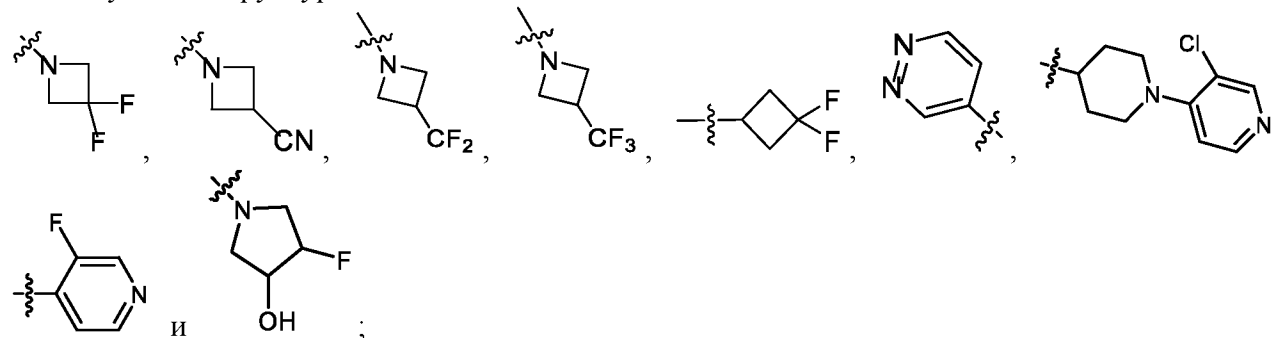
Кольцо D может быть дополнительно выбрано из:



10 Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия Z представляет собой -NH-;
Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия
кольцо E представляет собой

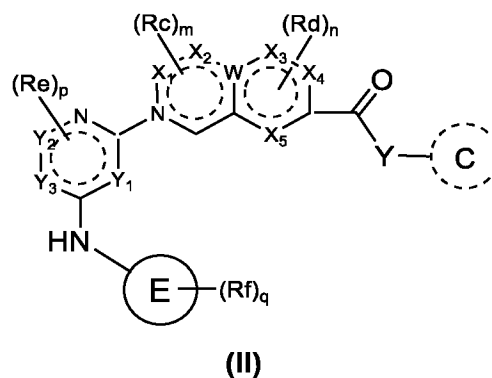


Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия C может быть выбран из следующих структур:



Согласно одному из вариантов реализации настоящего раскрытия Re выбран из галогена, CF₃, CN, метокси, этокси, пропокси, буюкси, метила, этила, пропила, бутила, CHF₂, –CNCH₂–, глицидила, оксетанила и оксоланила; или, когда в кольце D присутствуют по меньшей мере два заместителя Re, два соседних Re совместно с атомом в кольце D, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₅₋₆ циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл или 5-6-членный гетероарил, такой как циклопентил, оксоланил, оксациклогексил и пирролил;

В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (II) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:



где W выбран из N и C;

двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

каждый из X_1 , X_3 и X_5 независимо выбран из N и C , и X_1 , X_3 и X_5 не являются N одновременно;

X_2 и X_4 выбраны из C и химической связи;

X_3 выбран из N и C ;

Y_1 выбран из N, O и S;

5 Y_2 выбран из C, N и химической связи;

Y_3 выбран из N и C ;

Y_2 и Y_3 не являются N одновременно;

m составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

n составляет 0, 1, 2 или 3;

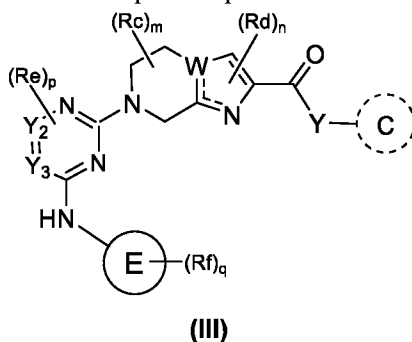
10 р составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

другие группы являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (III) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно

15 меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:



где W выбран из N и S ;

20 двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

каждый из Y_2 и Y_3 независимо представляет собой С или N, и Y_2 и Y_3 не являются N одновременно;

m составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

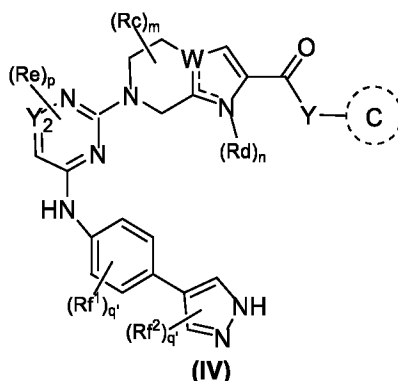
25 n составляет 0, 1, 2 или 3;

р составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

другие группы являются такими, как определено выше.

В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (IV) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:



где W выбран из N и C;

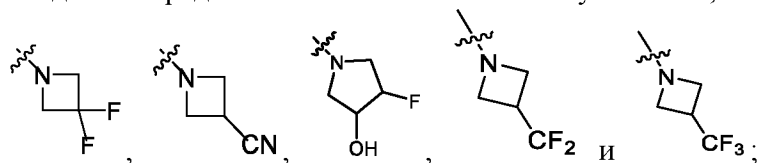
Y₂ выбран из N и C;

- 10 двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

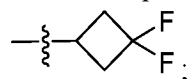
Y представляет собой химическую связь, -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)- или -NH(C₁₋₆ алкил);

C₁₋₆ алкокси в «-N(C₁₋₆ алкиле)- или -NH(C₁₋₆ алкиле)» является незамещенным или необязательно замещенным одним, двумя или более галогенами;

- 15 когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп:



когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-,  выбран из следующей группы:



когда Y представляет собой -N(C₁₋₆ алкил),  отсутствует;

- 20 R_c и R_d являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из C₁₋₆ алкила;

R_e выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_s: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂

арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или когда присутствуют по меньшей мере два Re, два соседних Re совместно с кольцевым атомом, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

- 5 Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Rf¹ и Rf² являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из Rf, определенного выше, предпочтительно каждый из них независимо выбран из галогена, CN и OH;

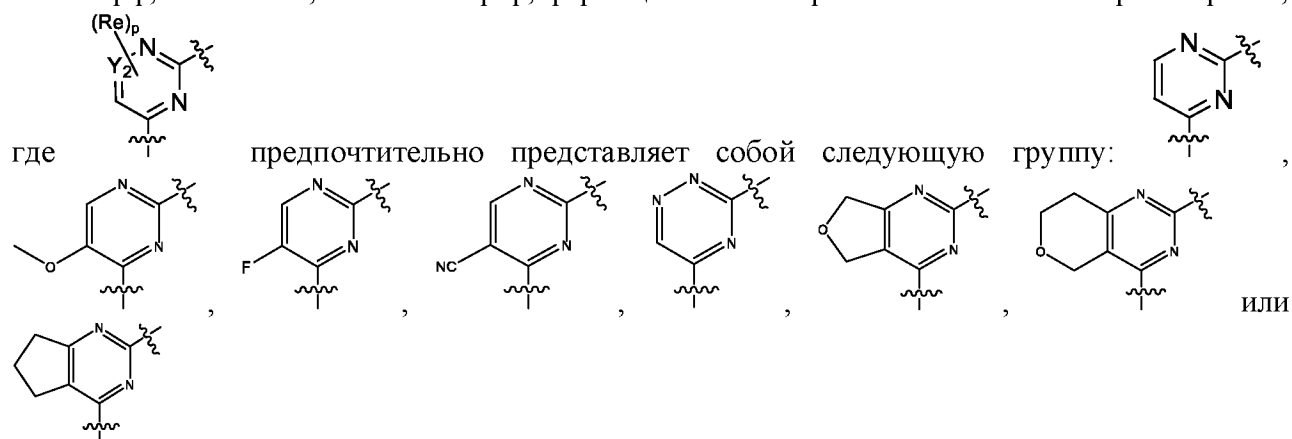
- 10 m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

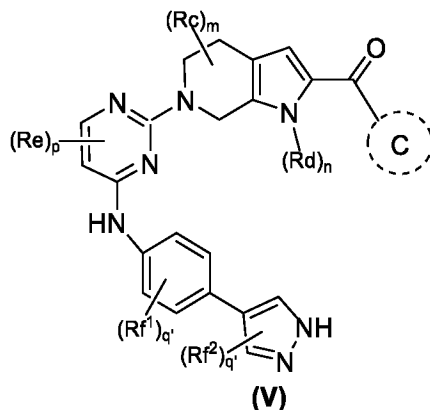
p составляет 0, 1 или 2;

каждый из q' при его наличии независимо представляет собой 0, 1 или 2.

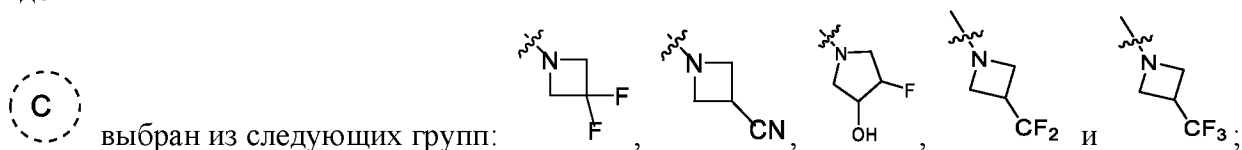
- 15 В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия предложено соединение или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство,



В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (V) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:



где



Rs и Rd являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из C₁₋₆ алкила;

Re выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rs: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или когда присутствуют по меньшей мере два Re, два соседних Re совместно с кольцевым атомом, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Rf¹ и Rf² являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из Rf, определенного выше, предпочтительно каждый из них независимо выбран из галогена, CN и OH;

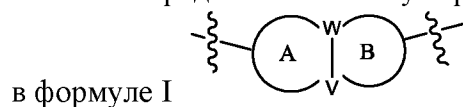
m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

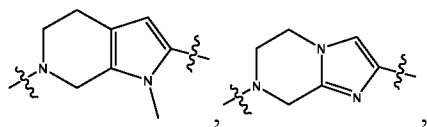
p составляет 0, 1 или 2;

каждый из q' при его наличии независимо представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего раскрытия

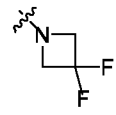
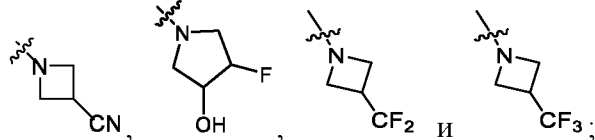


выбран из следующих структур:

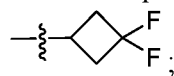


X представляет собой $-C(=O)-$;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп:

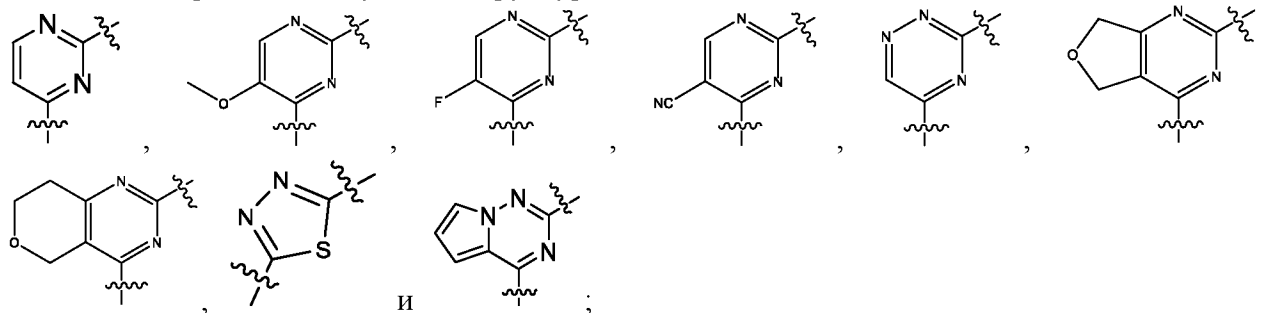


5 когда Y представляет собой $-NH-$ или $-N(C_{1-20} \text{ алкил})-$,  выбран из следующей группы



или когда  отсутствует, Y представляет собой $-NH-CH_2CF_3$;

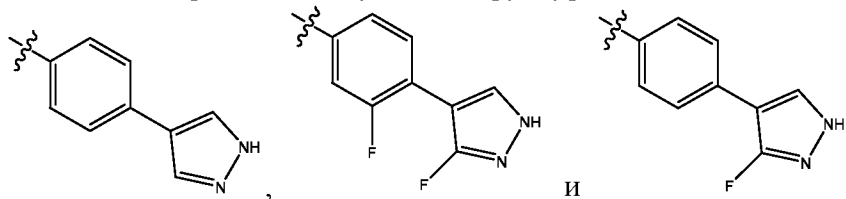
кольцо D выбрано из следующих структур:



10

Z представляет собой $-NH-$;

кольцо E выбрано из следующих структур:

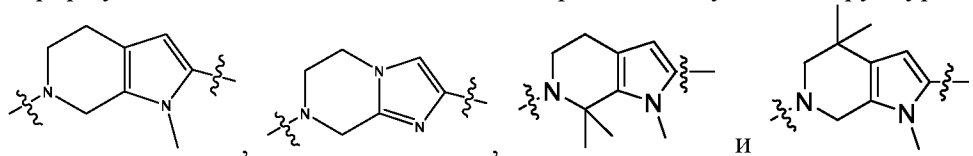


15 Согласно предпочтительному варианту реализации настоящего раскрытия

в формуле I

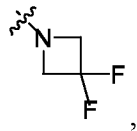


выбран из следующих структур:

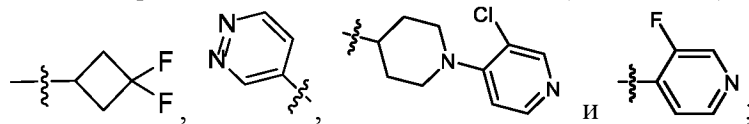


X представляет собой $-C(=O)-$;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующей группы:

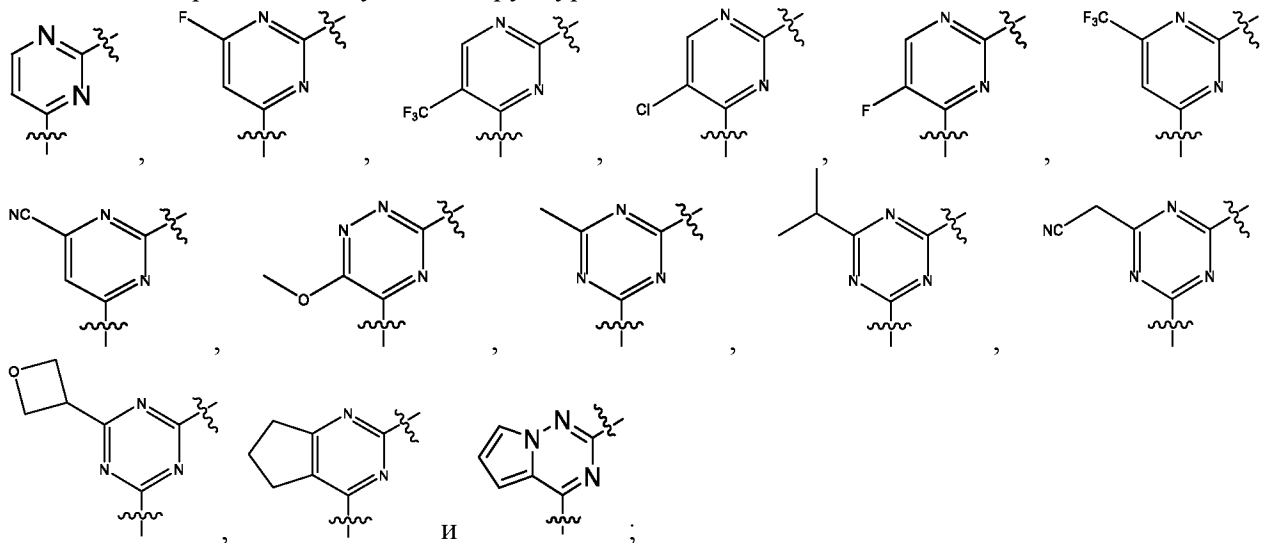


когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₂₀ алкил)-, C выбран из следующей группы:



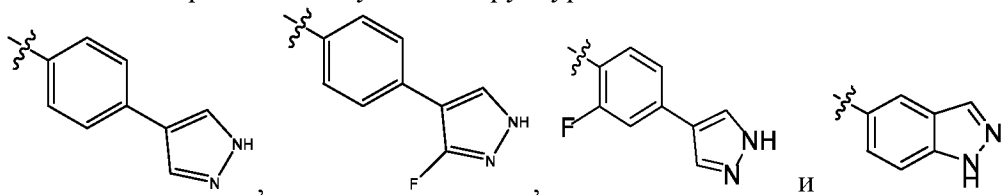
или когда C отсутствует, Y представляет собой -OCH₂CF₃;

5 кольцо D выбрано из следующих структур:



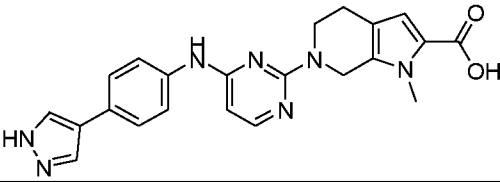
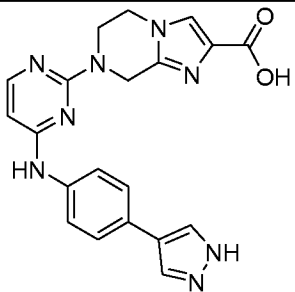
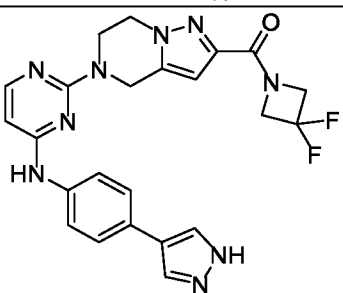
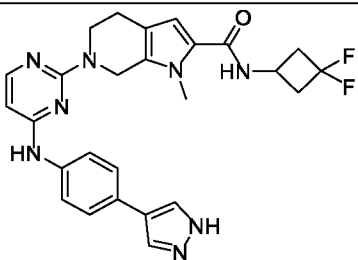
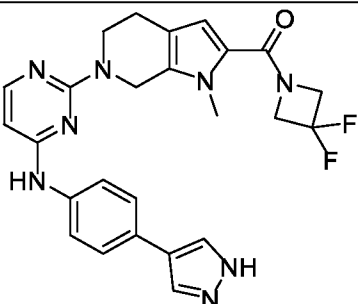
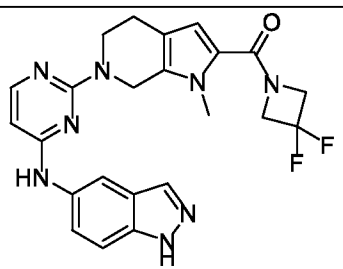
Z представляет собой -NH-;

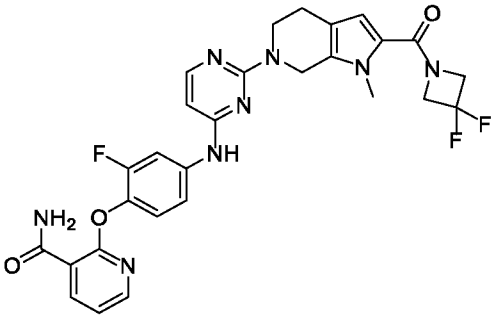
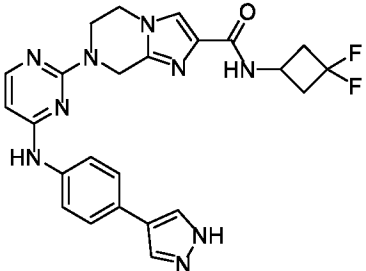
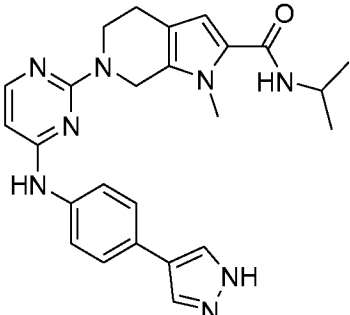
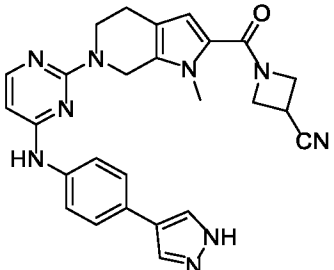
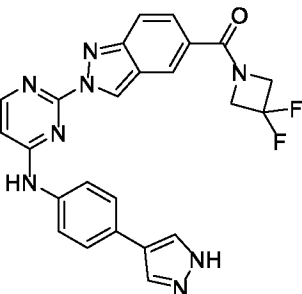
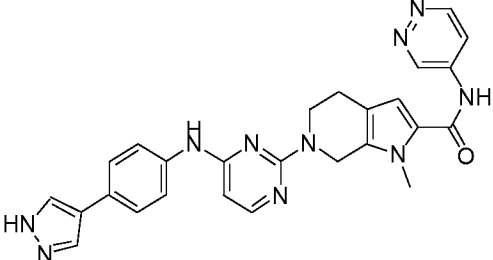
10 кольцо E выбрано из следующих структур:

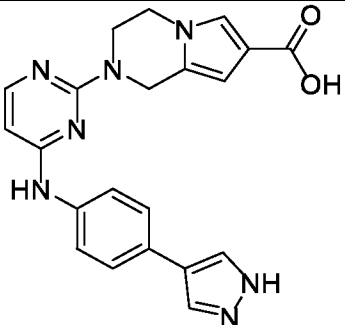
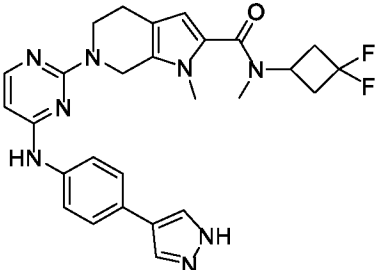
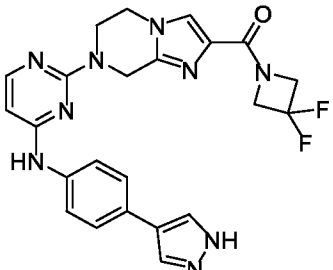
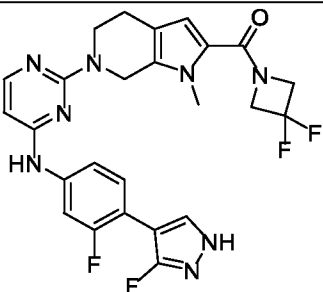
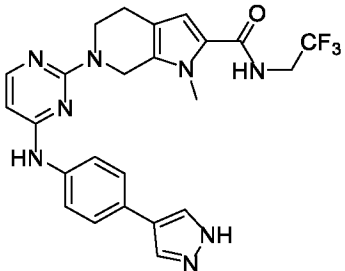
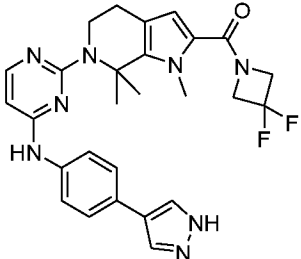


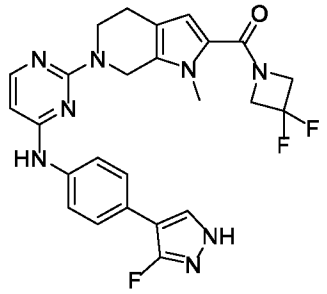
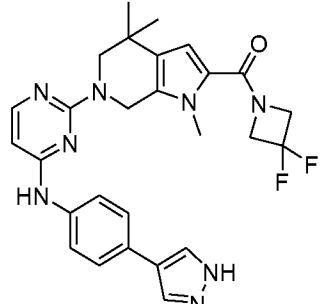
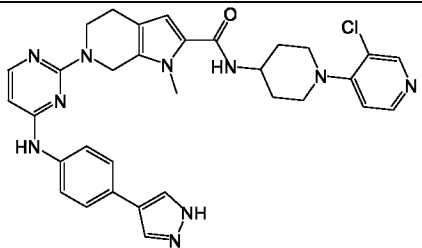
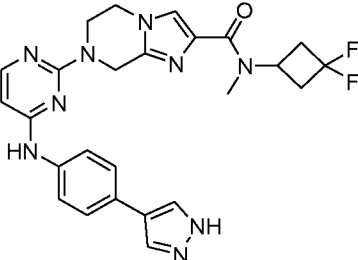
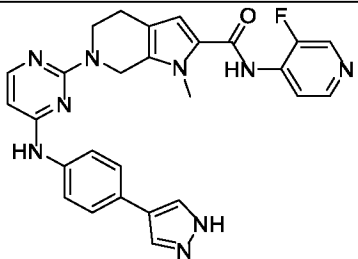
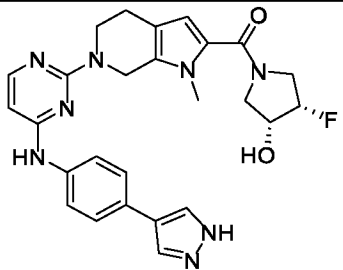
В качестве примера в случае соединения, представленного формулой (I), или его рацемата, стереоизомера, таутомера, изотопно меченного соединения, нитроксида, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства указанное соединение, представленное формулой (I), может быть выбрано из следующих структур:

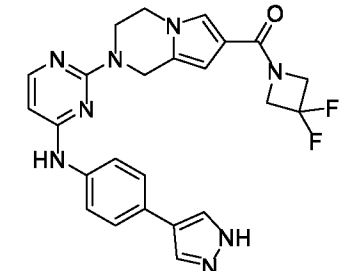
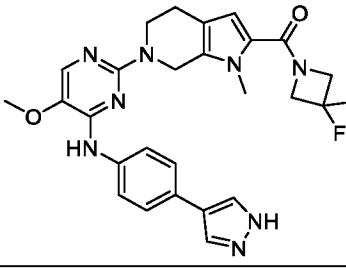
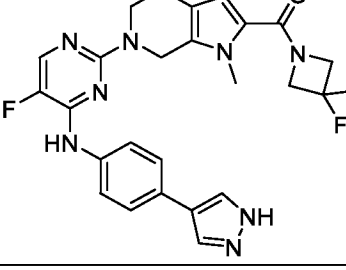
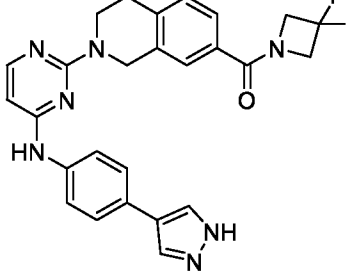
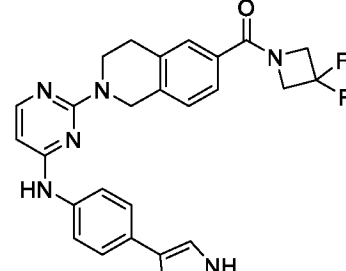
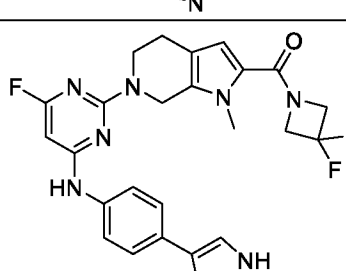
№ примера	№ соединения	Структурная формула
-----------	--------------	---------------------

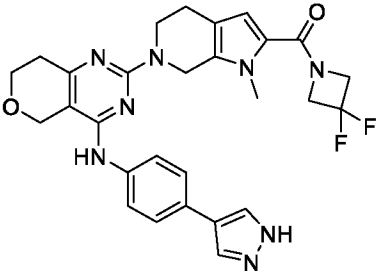
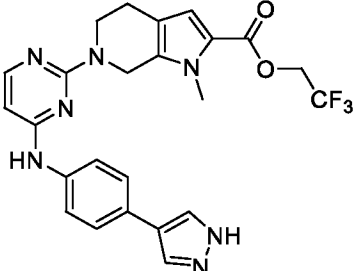
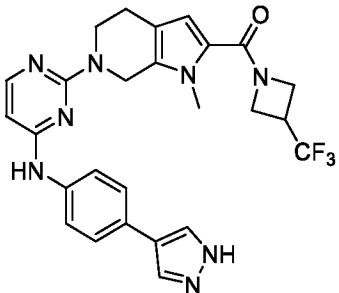
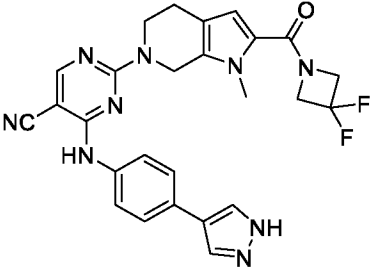
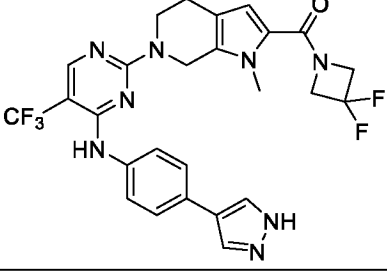
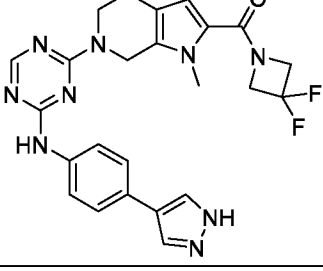
1	L001	
2	L002	
3	L003	
4	L004	
5	L005	
6	L006	

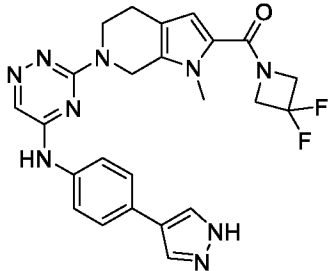
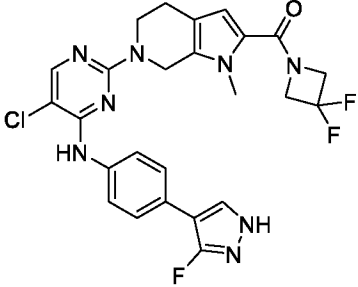
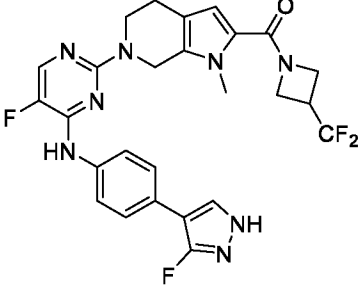
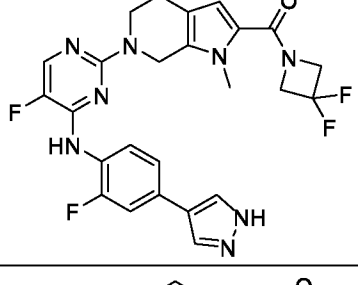
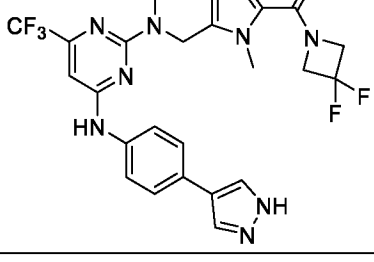
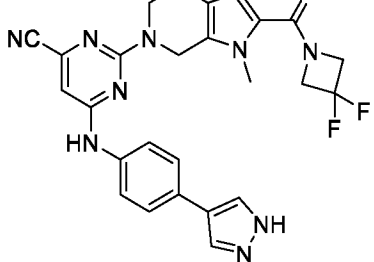
7	L007	
8	L008	
9	L009	
10	L010	
11	L011	
12	L012	

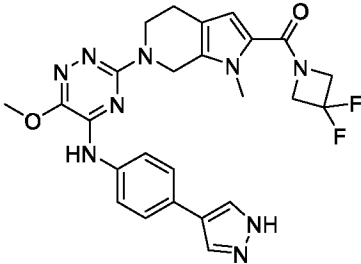
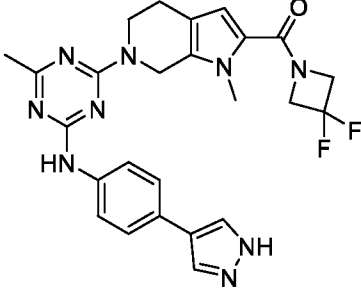
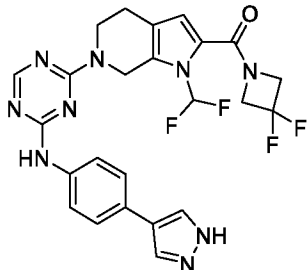
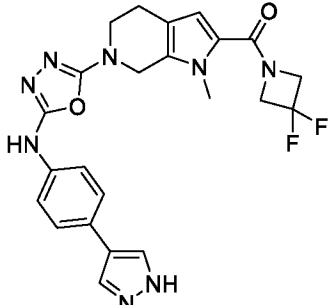
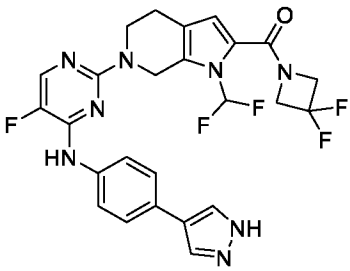
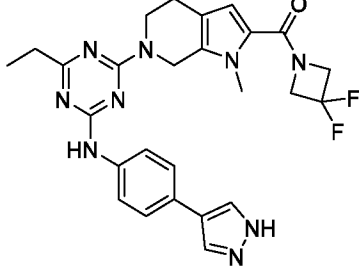
13	L013	
14	L014	
15	L015	
16	L016	
17	L017	
18	L018	

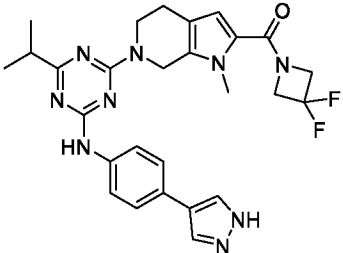
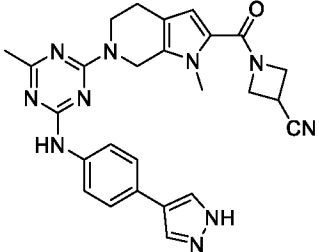
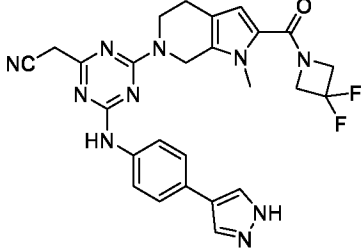
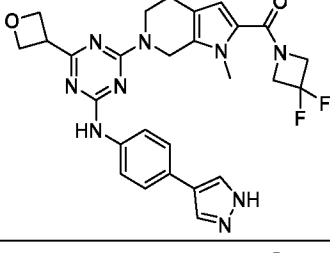
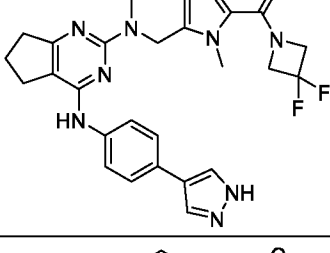
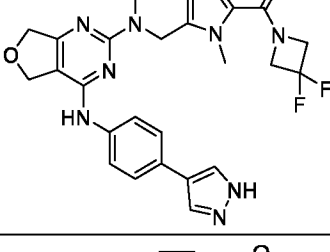
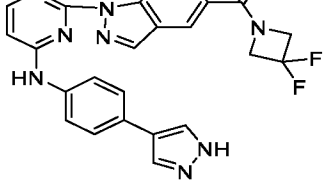
19	L019	
20	L020	
21	L021	
22	L022	
23	L023	
24	L024	

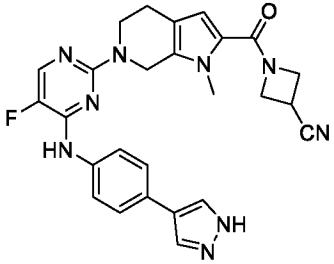
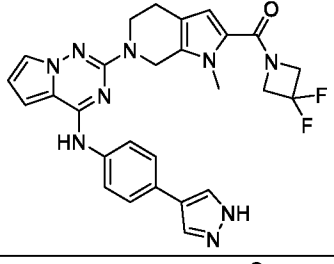
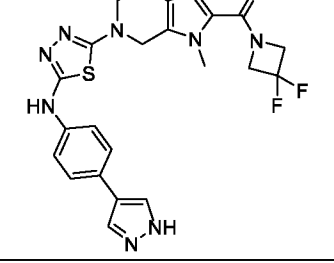
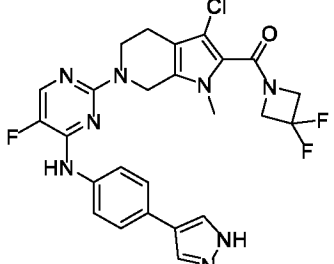
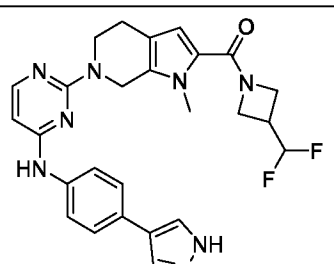
25	L025	
26	L026	
27	L027	
28	L028	
29	L029	
30	L030	

31	L031	
32	L032	
33	L033	
34	L034	
35	L035	
36	L036	

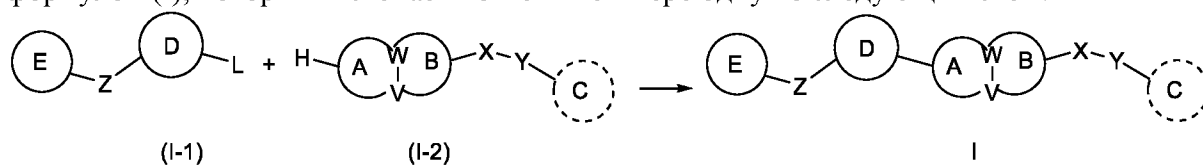
37	L037	
38	L038	
39	L039	
40	L040	
41	L041	
42	L042	

43	L043	
44	L044	
45	L045	
46	L046	
47	L047	
48	L048	

49	L049	
50	L050	
51	L051	
52	L052	
53	L053	
54	L054	
55	L055	

56	L056	
57	L057	
58	L058	
59	L059	
60	L060	

В настоящем раскрытии также предложен способ получения соединения, представленного формулой (I), который включает по меньшей мере одну из следующих схем:



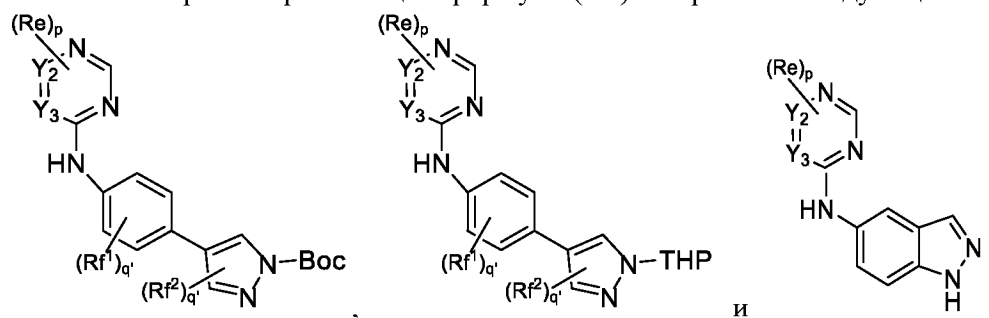
- 5 проведение реакции соединения, представленного формулой (I-1), с соединением, представленным формулой (I-2), с получением соединения, представленного формулой (I);

где кольцо A, кольцо B, кольцо D, , кольцо E, W, V, X, Y и Z являются такими, как определено выше;

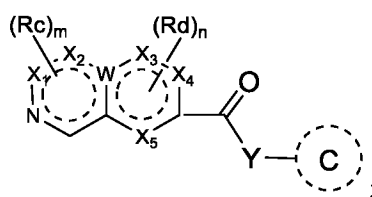
L выбран из уходящих групп, таких как галоген.

В настоящем раскрытии также предложены промежуточные соединения для получения соединения, представленного формулой (I) согласно настоящему раскрытию, включая формулу I-1, формулу I-2 и тому подобное.

В предпочтительном варианте реализации формула (I-1) выбрана из следующих структур:

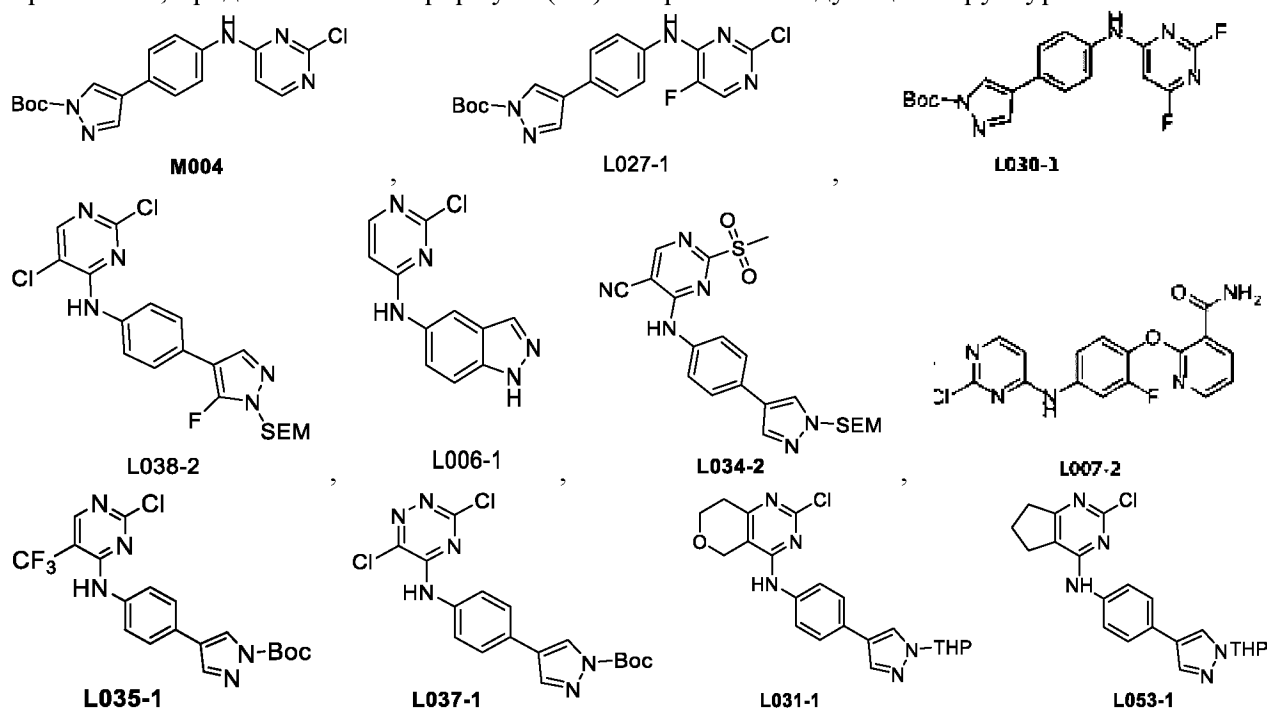


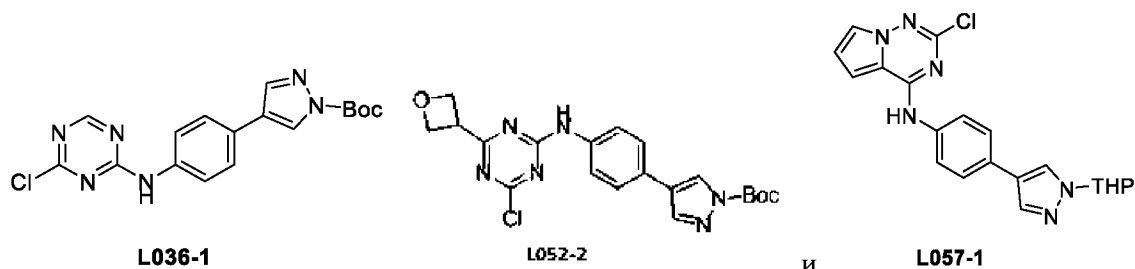
формула (I-2) выбрана из следующих структур:



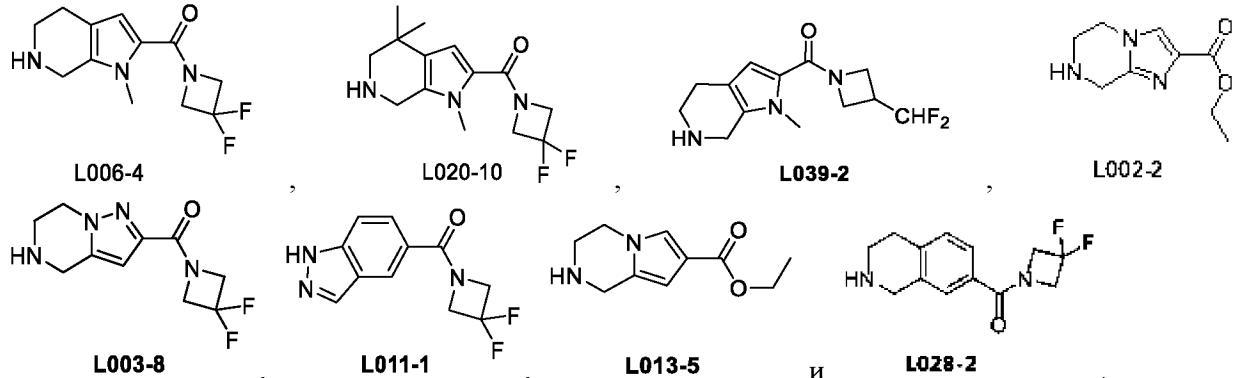
где каждая группа является такой, как определено выше.

Кроме того, предпочтительно формула (I-1) выбрана из следующих структур:



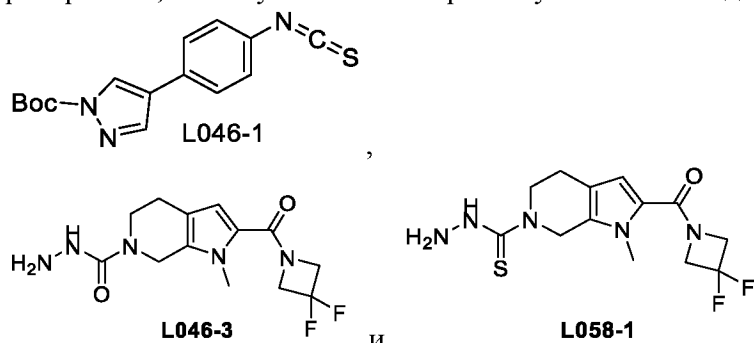


Кроме того, предпочтительно формула (I-2) может быть выбрана из следующих структур:



5

В некоторых вариантах реализации настоящего раскрытия также предложено промежуточное соединение для получения соединения, представленного формулой (I) согласно настоящему раскрытию, и указанное промежуточное соединение может быть выбрано из



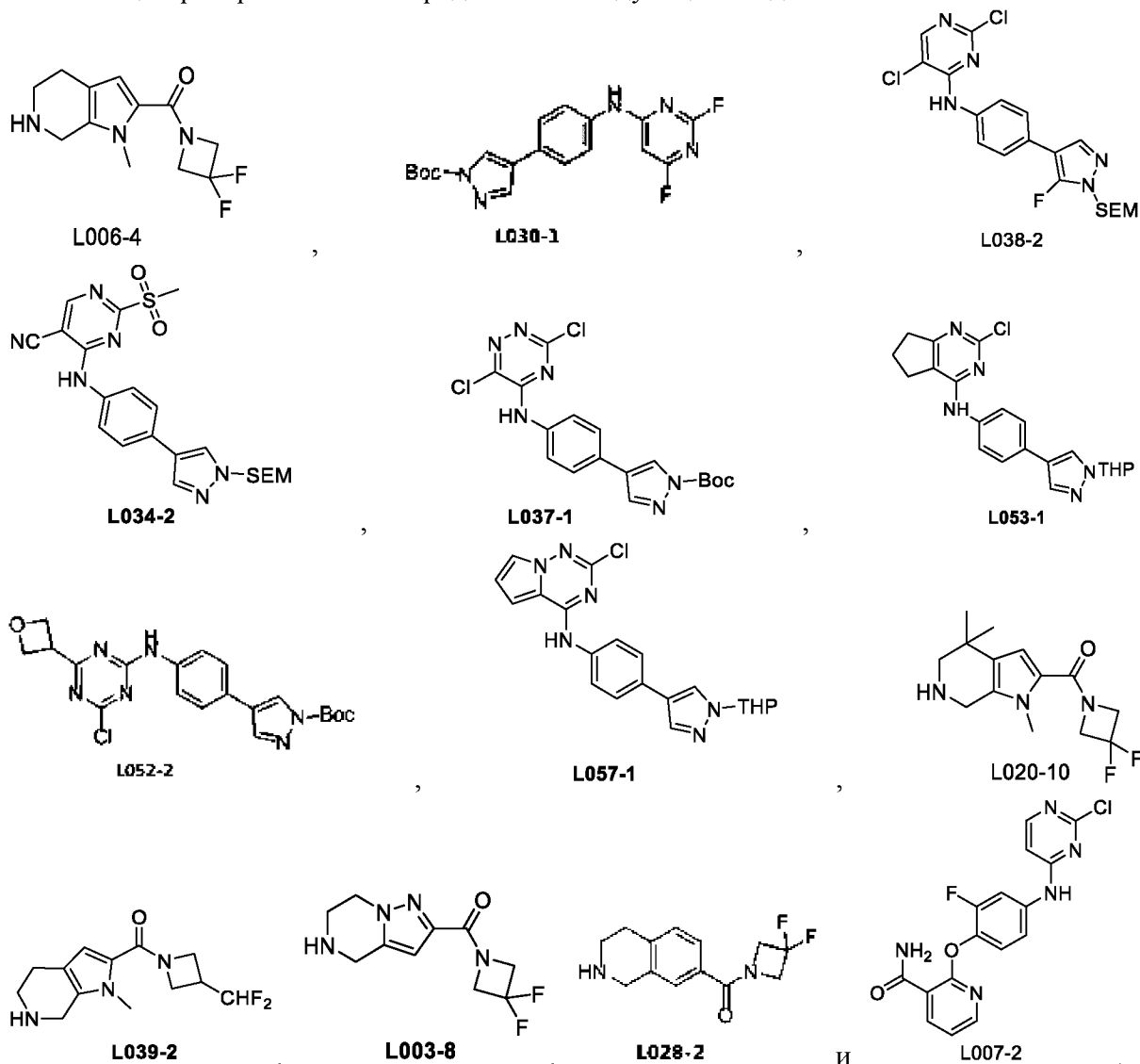
10

Специалистам в данной области техники следует понимать, что соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, нитроксид или изотопно меченное соединение может быть применено в качестве исходного вещества или промежуточного соединения для получения пролекарства или фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой (I), или его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида или изотопно меченого соединения. Следовательно, в настоящем раскрытии также предложено применение соединения, представленного формулой (I), или его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида или изотопно меченого соединения для получения пролекарства или фармацевтически приемлемой соли соединения, представленного формулой (I), или его

20

рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида или изотопно меченного соединения.

В настоящем раскрытии также предложены следующие соединения:



В настоящем раскрытии также предложено применение по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства для получения лекарственного средства, где указанное лекарственное средство представляет собой ингибитор протеинкиназы.

В частности, указанное лекарственное средство выполняет функцию регуляции Rho-киназы. Указанное лекарственное средство может быть применено для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной

активацией ROCK, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, глазные заболевания, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, заболевания органов дыхания и аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, церебральную ишемию, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, дегенерацию нейронов (периферических или центральных), заболевания, связанные с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, глазную гипертензию, астму, остеопороз, фиброз легких (такой как идиопатический фиброз легких), фиброз печени, фиброз почек, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), почечный диализ (стабильность эпителия), гломерулосклероз, дегенеративное воспаление нейронов (neuronal degeneration inflammation) и тому подобное.

В настоящем раскрытии также предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства.

Предпочтительно указанная фармацевтическая композиция может необязательно дополнительно содержать фармацевтически приемлемый вспомогательный материал, такой как носитель или вспомогательное вещество. В качестве примера указанный вспомогательный материал может быть выбран из по меньшей мере одного из следующих веществ: разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, смазывающего вещества, разбавителя, наполнителя, адгезива и красителя.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию выполняет функцию регуляции Rho-киназы. Указанная фармацевтическая композиция может быть применена для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, таких как сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, глазные заболевания, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение,

заболевания органов дыхания и аутоиммунные заболевания, включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, церебральную ишемию, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, дегенерацию нейронов (периферических или центральных), заболевания, связанные с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, глазную гипертензию, астму, остеопороз, фиброз легких (такой как идиопатический фиброз легких), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, почечный диализ (стабильность эпителия), гломерулосклероз, дегенеративное воспаление нейронов (neuronal degeneration inflammation) и тому подобное.

В настоящем раскрытии также предложен способ регуляции функции Rho-киназы, который включает введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения, представленного формулой (I), или его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или указанной фармацевтической композиции. Указанный способ может быть применен для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK.

В настоящем раскрытии также предложен способ предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, который включает введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения, представленного формулой (I), или его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или указанной фармацевтической композиции. Указанное заболевание представляет собой, например, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, глазные заболевания, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, заболевания органов дыхания, аутоиммунные заболевания и т.д., включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, церебральную ишемию, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание

сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, дегенерацию нейронов (периферических или центральных), заболевания, связанные с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, глазную гипертензию, астму, остеопороз, фиброз легких (такой как идиопатический фиброз легких), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, почечный диализ (стабильность эпителия), гломерулосклероз, дегенеративное воспаление нейронов (neuronal degeneration inflammation) и т.д.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (I), для применения для регуляции функции Rho-киназы, и указанное модулирование включает введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества одного или более соединений, раскрытых в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение.

В другом аспекте настоящего раскрытия предложено соединение, представленное формулой (I), для применения в способе предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK, и указанный способ включает введение нуждающемуся в этом индивидууму эффективного количества соединения формулы (I) или его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли или пролекарства или указанной фармацевтической композиции. Указанное заболевание представляет собой, например, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, неврологические заболевания, фиброзные заболевания, глазные заболевания, опухоли, артериальные тромботические нарушения, лучевое поражение, заболевания органов дыхания, аутоиммунные заболевания и т.д., включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, церебральную ишемию, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, дегенерацию нейронов (периферических или центральных), заболевания, связанные с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, глазную гипертензию, астму, остеопороз, фиброз легких (такой как идиопатический фиброз легких), фиброз печени, фиброз почек, ХОБЛ, почечный диализ (стабильность эпителия), гломерулосклероз, дегенеративное

воспаление нейронов (neuronal degeneration inflammation) и т.д.

Определения и описание

Если не указано иное, определения групп и терминов, описанных в описании и формуле изобретения настоящей заявки, включая их определения в качестве примеров, иллюстративные определения, предпочтительные определения, определения, указанные в таблицах, определения конкретных соединений в примерах и тому подобное, могут быть произвольно объединены и включены друг в друга. Определения групп и структур соединений в таких комбинациях и включениях должны входить в объем настоящего описания.

- 10 В описании и формуле изобретения настоящей заявки «» указывает на место соединения. В описании и формуле изобретения настоящей заявки «более» относится к трем или более. Термин «галоген» относится к F, Cl, Br и I. Другими словами, F, Cl, Br и I могут быть описаны в настоящем описании как «галоген».

- Термин «C₁₋₂₀ алкил» предпочтительно относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному гидрокарбилю, содержащему 1-20 атомов углерода, и предпочтительно представляет собой C₁₋₆ алкил. Термин «C₁₋₁₂ алкил» предпочтительно относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному гидрокарбилю, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Алкил представляет собой, например, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, 20 изопентил, 2-метилбутил, 1-метилбутил, 1-этилпропил, 1,2-диметилпропил, неопентил, 1,1-диметилпропил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил, 2-этилбутил, 1-этилбутил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,3-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 1,2-диметилбутил и т.д. или их изомеры.

- Термин «C₁₋₂₀ алкокси» относится к «-O-C₁₋₂₀ алкилу», где C₁₋₂₀ алкил определен, как указано выше. Предпочтительно он представляет собой «C₁₋₆ алкокси».

- Термин «C₃₋₂₀ циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, содержащему 3-20 атомов углерода, и предпочтительно представляет собой «C₃₋₆ циклоалкил». Термин «C₃₋₆ циклоалкил» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному 30 кольцу, содержащему 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. C₃₋₆ циклоалкил может представлять собой моноциклическое углеводородное кольцо, такое как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «3-20-членный гетероцикл» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, содержащему 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой «3-6-членный гетероцикл». Термин «3-6-членный гетероцикл» относится к насыщенному одновалентному моноциклическому или бициклическому углеводородному кольцу, содержащему 1-5 гетероатомов, предпочтительно 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Гетероцикл может быть соединен с остальной частью молекулы через любой из атомов углерода или атом азота (при его наличии). В частности, гетероцикл может включать, но не ограничивается ими: 4-членные кольца, такие как азетидинил или оксетанил; 5-членные кольца, такие как тетрагидрофуранил, диоксолил, пирролидинил, имидазолидинил, пирозолидинил или пирролинил; или 6-членные кольца, такие как тетрагидропиранил, пиперидил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил или тритианил. Согласно настоящему раскрытию указанный гетероцикл является неароматическим.

Термин «C₆₋₂₀ арил» относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому углеводородному кольцу, содержащему 6-20 атомов углерода, и предпочтительно представляет собой «C₆₋₁₂ арил». Термин «C₆₋₁₂ арил» предпочтительно относится к ароматическому или частично ароматическому одновалентному моноциклическому, бициклическому или трициклическому углеводородному кольцу, содержащему 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов углерода («C₆₋₁₂ арилу»), в частности кольцу, содержащему 6 атомов углерода («C₆ арилу»), такому как фенил или бифенил, кольцу, содержащему 9 атомов углерода («C₉ арилу»), такому как инданил или инденил, или кольцу, содержащему 10 атомов углерода («C₁₀ арилу»), такому как тетрагидронафтил, дигидронафтил или нафтил.

Термин «5-20-членный гетероарил» относится к одновалентной ароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, которая содержит 5-20 кольцевых атомов и содержит 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, такой как «5-12-членный гетероарил». Термин «5-12-членный гетероарил» относится к одновалентной ароматической моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, которая содержит 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 кольцевых атомов, в частности 5, 6, 9 или 10 атомов углерода, содержит 1-5 гетероатомов, предпочтительно 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и в каждом случае может быть бензоконденсированной. В частности, указанный гетероарил выбран из тиенила, фурианила, пирролила, оксазолила,

тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, тиа-4*H*-пиразолила и тому подобного и их бензопроизводных, таких как бензофуранил, бензотиенил, бензоксазол, бензизоксазол, бензимидазол, бензотриазол, индазол, индол и изоиндол; или пиридина, пиридазина, пиридинила, пиразина, триазина и тому подобного и их бензопроизводных, таких как хинол, хиназолин и изохинол; или азоцина, индолизина, пурина и тому подобного и их бензопроизводных; или циннолина, фталазина, хиназолина, хиноксалина, нафтиридина, птеридина, карбазола, акридина, феназина, фенотиазина, феноксазина и тому подобного.

- 10 Если не указано иное, гетероцикл, гетероарил или гетероарилен включает все его возможные изомерные формы, например его позиционные изомеры. Соответственно, для некоторых иллюстративных неограничивающих примеров пиридин или пиридинен включает пиридин-2-ил, пиридинен-2-ил, пиридин-3-ил, пиридинен-3-ил, пиридин-4-ил и пиридинен-4-ил; тиен или тиенилен включает тиен-2-ил, тиен-2-илен, тиен-3-ил и тиен-3-илен.

Следует отметить, что когда в определениях вышеуказанных групп упоминается диапазон значений, например, диапазон значений в C₁₋₂₀, 3-20, C₆₋₂₀, 5-20 или тому подобное, он обозначает как конечные точки диапазона, так и любое целое число между двумя конечными точками, и не ограничивается включением только двух конечных точек.

- 20 Если не указано иное, термин «уходящая группа» в контексте настоящего описания должен относиться к заряженному или незаряженному атому или группе, которая высвобождается в ходе реакции замещения или обмена. Подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, H, F, Br, Cl, I, мезилатную группу, тозилатную группу и тому подобное.

- В любом способе получения соединения, раскрытого в настоящем документе, может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой рассматриваемой молекуле. Это может быть достигнуто с помощью традиционных защитных групп, описанных в учебниках или в справочниках в данной области техники. Защитная группа может быть удалена на подходящей последующей стадии с применением способов, известных в данной области техники. Специалистам в данной области техники 25 будет понятно, что в зависимости от конкретной защитной группы на указанной стадии удаления защитной группы могут быть применены другие реагенты, включая, но не ограничиваясь ими, Pd/C, Pd(OH)₂, PdCl₂, Pd(OAc)₂/Et₃SiH, никель Ренея, подходящим

образом выбранную кислоту, подходящим образом выбранное основание, фторид и тому подобное.

Целевое соединение может быть выделено в соответствии с известными способами, например путем экстракции, фильтрования или колоночной хроматографии.

- 5 Согласно молекулярной структуре соединения, раскрытые в настоящем документе, могут быть хиральными и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных формах. Следовательно, указанные соединения могут существовать в рацемической или оптически активной форме. Соединения, раскрытые в настоящем документе, или их промежуточные соединения могут быть разделены на энантиомеры химическими или физическими способами,
- 10 хорошо известными специалистам в данной области техники, или применены в указанной форме для синтеза. В случае рацемических аминов диастереоизомеры получают из смесей путем реакции с оптически активными разделяющими агентами. Примерами подходящих разделяющих агентов являются оптически активные кислоты, такие как *R*- или *S*-винная кислота, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, миндальная кислота, яблочная
- 15 кислота, молочная кислота, подходящие *N*-защищенные аминокислоты (например, *N*-бензоилпролин или *N*-бензолсульфонилпролин) или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты. Энантиомерное разделение с помощью хроматографии может быть предпочтительно осуществлено с помощью оптически активных разделяющих агентов, таких как динитробензоилфенилглицин, триацетат целлюлозы или другие производные
- 20 углеводов или хирально дериватизированные метакрилатные полимеры, иммобилизованные на силикагеле. Подходящими элюентами для указанной цели являются смеси растворителей, содержащие воду или спирт, например гексан/изопропанол/ацетонитрил.

- Специалистам в данной области техники будет понятно, что не все азотсодержащие гетероциклы могут образовывать *N*-оксиды, поскольку азот должен иметь доступные
- 25 неподеленные пары электронов, используемые для окисления с получением оксидов; специалистами в данной области техники будут определены азотсодержащие гетероциклы, способные образовывать *N*-оксиды. Специалистам в данной области техники также будет понятно, что третичные амины способны образовывать *N*-оксиды. Синтетические способы получения *N*-оксидов гетероциклов и третичных аминов хорошо известны специалистам в
- 30 данной области техники и включают окисление пероксикислотами, такими как пероксиуксусная кислота и *m*-хлорпербензойная кислота (MCPBA), пероксидом водорода, алкилгидропероксидами, такими как *трет*-бутилгидропероксид, перборатом натрия и

диоксиранами, такими как диметилдиоксиран. Указанные способы получения N-оксидов широко описаны и рассмотрены в источниках.

Фармацевтически приемлемая соль может представлять собой, например, кислотно-аддитивные соли соединений, раскрытых в настоящем документе, содержащих в цепи или

5 кольцо атом азота и обладающих достаточной основностью, например кислотно-аддитивные соли, образованные следующими неорганическими кислотами: хлористоводородной кислотой, фтористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, иодистоводородной кислотой, серной кислотой, пироксеновой кислотой, фосфорной кислотой или азотной кислотой; гидросульфаты; или кислотно-аддитивные соли, образованные

10 следующими органическими кислотами: муравьиной кислотой, уксусной кислотой, ацетоуксусной кислотой, пировиноградной кислотой, трифторуксусной кислотой, пропионовой кислотой, масляной кислотой, гексановой кислотой, гептановой кислотой, ундекановой кислотой, лауриновой кислотой, бензойной кислотой, салициловой кислотой, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойной кислотой, камфорной кислотой, коричной кислотой,

15 циклопентанпропионовой кислотой, диглюконовой кислотой, 3-гидрокси-2-нафтойной кислотой, никотиновой кислотой, палмитиновой кислотой, пектиновой кислотой, пероксидсерной кислотой, 3-фенилпропионовой кислотой, пикриновой кислотой, пивалиновой кислотой, 2-гидроксиэтансульфоновой кислотой, итаконовой кислотой, сульфаминовой кислотой, трифторметансульфоновой кислотой, додецилсерной кислотой, этансульфоновой кислотой,

20 бензолсульфоновой кислотой, *n*-толуолсульфоновой кислотой, метансульфоновой кислотой, 2-нафталинсульфоновой кислотой, нафталиндисульфоновой кислотой, камфорсульфоновой кислотой, лимонной кислотой, винной кислотой, стеариновой кислотой, молочной кислотой, щавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, адипиновой кислотой, альгиновой кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, *D*-

25 глюконовой кислотой, миндальной кислотой, аскорбиновой кислотой, глюкогептоновой кислотой (glucoheptoic acid), глицерофосфорной кислотой, аспарагиновой кислотой, сульфосалициловой кислотой, серной кислотой с образованием гемисульфатов (hemisulfuric acid) или тиоциановой кислотой.

Кроме того, другая подходящая фармацевтически приемлемая соль соединений, раскрытых в

30 настоящем документе, обладающих достаточной кислотностью, представляет собой соль щелочного металла (например, соль натрия или соль калия), соль щелочноземельного металла (например, соль кальция или соль магния), соль аммония или соль, образованную

органическим основанием, которое обеспечивает физиологически приемлемый катион, например соль, образованную: ионом натрия, ионом калия, *N*-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гександиамином, этаноламином, глюкозамином, меглюмином, саркозином, сериолом, тригидроксиметиламинометаном, аминопропандиолом или 1-амино-2,3,4-бутантриолом. В качестве примера фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные в результате взаимодействия группы -COOH со следующими агентами: ионом натрия, ионом калия, ионом кальция, ионом магния, *N*-метилглюкамином, диметилглюкамином, этилглюкамином, лизином, дициклогексиламином, 1,6-гександиамином, этаноламином, глюкозамином, меглюмином, саркозином, сериолом, тригидроксиметиламинометаном, аминопропандиолом или 1-амино-2,3,4-бутантриолом.

Кроме того, основные азотсодержащие группы могут быть кватернизованы с помощью следующих агентов: низших алкилгалогенидов, таких как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды; диалкилсульфатов, таких как диметилсульфат, диэтилсульфат, дибутилсульфат и дипентилсульфат; длинноцепочечных галогенидов, таких как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и иодиды; и аралкилгалогенидов, таких как бензил- и фенэтилбромиды. В качестве примера фармацевтически приемлемые соли включают гидрохлорид, сульфат, нитрат, бисульфат, гидробромид, ацетат, оксалат, цитрат, мезилат, формиат, меглюмин и тому подобное.

Поскольку соединения, раскрытые в настоящем документе, могут иметь множество центров солеобразования, «фармацевтически приемлемая соль» включает не только соль, образованную с участием 1 центра солеобразования соединений, раскрытых в настоящем документе, но и соли, образованные с участием 2, 3 или всех их центров солеобразования. С учетом вышеизложенного в «фармацевтически приемлемой соли» молярное отношение соединения формулы (I) к ион-радикалу (аниону) кислоты или катиону основания, необходимому для образования соли, может варьироваться в широком диапазоне и может составлять, например, от 4:1 до 1:4, например 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 или тому подобное.

Согласно настоящему раскрытию фармацевтически приемлемые анионы включают анионы, выбранные из анионов, образованных путем ионизации неорганических или органических кислот. «Неорганическая кислота» включает, но не ограничивается ими, хлористоводородную кислоту, фтористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, серную кислоту, пироксерную кислоту, фосфорную кислоту или азотную кислоту.

«Органическая кислота» включает, но не ограничивается ими, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, ацетоуксусную кислоту, пировиноградную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, масляную кислоту, гексановую кислоту, гептановую кислоту, ундекановую кислоту, лауриновую кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, 2-(4-гидроксibenzoил)бензойную кислоту, камфорную кислоту, коричную кислоту, цикlopentanпропионовую кислоту, диглюконовую кислоту, 3-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, памовую кислоту, пектиновую кислоту, пероксoсерную кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, пикриновую кислоту, пивалиновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, итаконовую кислоту, сульфаминовую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту, додецилсерную кислоту, этансульфоновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, винную кислоту, стеариновую кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, яблочную кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, *D*-глюконовую кислоту, миндальную кислоту, аскорбиновую кислоту, глюкогоптоновую кислоту, глицерофосфорную кислоту, аспарагиновую кислоту, сульфосалициловую кислоту, серную кислоту с образованием гемисульфатов (hemisulfuric acid) или тиоциановую кислоту.

Термин «таутомер» относится к функциональным изомерам, возникающим в результате быстрого перемещения атома в молекуле между двумя положениями. Соединения, раскрытые в настоящем документе, могут проявлять таутомерию. Таутомерные соединения могут существовать в двух или более взаимопревращаемых формах. Прототропные таутомеры возникают в результате перемещения ковалентно связанного атома водорода между двумя атомами. Таутомеры в общем случае существуют в равновесной форме. Попытка отделить один таутомер обычно приводит к получению смеси, физико-химические свойства которой соответствуют смеси таутомерных соединений. Положение равновесия зависит от химических свойств молекулы. Например, в случае многих алифатических альдегидов и кетонов, таких как ацетальдегид, преобладает кетоформа; тогда как в случае фенола преобладает енольная форма. В настоящее раскрытие включены все таутомерные формы соединения.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединений, раскрытых в настоящем документе, достаточному для осуществления предполагаемого применения, включая, но не ограничиваясь им, лечение

заболевания согласно приведенному ниже определению. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от следующих факторов: предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и заболеваний или состояний, подвергаемых лечению, например массы тела и возраста указанного субъекта, тяжести указанных заболеваний или состояний и способа введения, которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от следующих факторов: конкретного выбранного соединения, режима дозирования, которого следует придерживаться, того, следует ли осуществлять введение в комбинации с другими соединениями, схемы введения, ткани, в которую осуществляется введение, и физической системы доставки, с помощью которой осуществляется перенос.

Термин «вспомогательный материал» относится к фармацевтически приемлемому инертному ингредиенту. Примеры типов вспомогательных веществ включают, без ограничения, адгезивы, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, стабилизаторы, наполнители, разбавители и тому подобное. Вспомогательные вещества способны улучшать технологические характеристики фармацевтического состава, то есть делать указанный состав лучше поддающимся прямому прессованию за счет повышения текучести и/или адгезионной способности. Примеры типичных фармацевтически приемлемых носителей, подходящих для применения в указанных выше составах, включают: сахараиды, такие как лактоза, сахароза, маннит и сорбит; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, тапиоковый крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза; фосфаты кальция, такие как дикальцийфосфат и трикальцийфосфат; сульфат натрия; сульфат кальция; поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; стеариновую кислоту; стеарат щелочноземельного металла, такой как стеарат магния и стеарат кальция; растительные масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло и кукурузное масло; неионогенные, катионные и анионные поверхностно-активные вещества; гликолевый полимер; жирные спирты; и твердые продукты гидролиза зерна, а также другие нетоксичные совместимые вспомогательные материалы, обычно доступные в случае фармацевтических составов, такие как наполнители, адгезивы, разрыхлители, буферные агенты, консерванты, антиоксиданты, смазывающие вещества и красители.

Положительные эффекты настоящего раскрытия:

Соединение, предложенное в настоящем документе, обладает превосходной ингибирующей

активностью в отношении ROCK. В частности, указанное соединение характеризуется лучшим селективным ингибированием киназы ROCK2, и, кроме того, соединение, раскрытое в настоящем документе, обладает относительно высокой безопасностью и метаболической стабильностью, а также высокой биодоступностью. Наконец, соединение, раскрытое в настоящем документе, является простым в получении и легко поддается очистке и, следовательно, имеет хорошие перспективы применения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения общих формул, раскрытых в настоящем документе, и способ их получения и их применение будут подробно описаны со ссылкой на следующие примеры. Следующие примеры являются лишь иллюстративным представлением и пояснением настоящего раскрытия и не должны быть истолкованы как ограничивающие объем правовой охраны настоящего раскрытия. Все методы, осуществленные на основе содержания настоящего раскрытия, описанного выше, включены в объем правовой охраны настоящего раскрытия.

Если не указано иное, все исходные вещества и реагенты, применяемые в следующих примерах, представляют собой коммерчески доступные продукты или могут быть получены с применением известных способов.

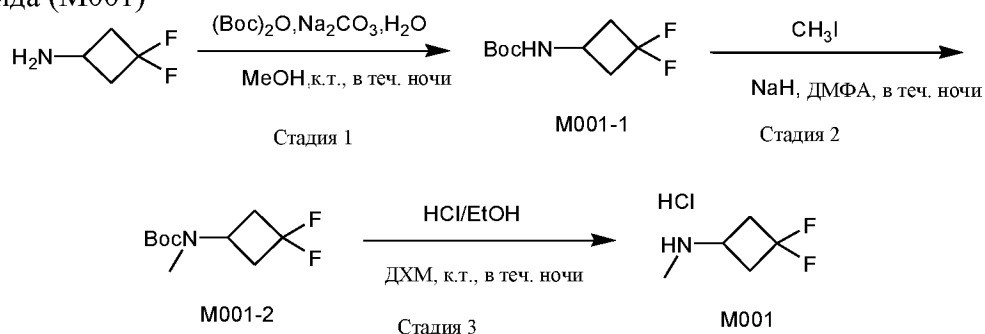
Наименования и обозначенные реагенты

Наименования, используемые в следующем подробном описании экспериментов, обозначают (если не указано иное) следующие реагенты, соответственно:

ДМФА: *N,N*-диметилформамид; ДХМ: дихлорметан; ТЭА: триэтиламин; DMAP: 4-диметиламинопиридин; DIEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; ТГФ: тетрагидрофуран; DME: диметиловый эфир этиленгликоля; CDI: *N,N*-карбонилдиимидазол; MsCl: метилсульфонилхлорид; DIPEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; HATU: 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат; ДМСО: диметилсульфоксид; ЭА: этилацетат; MeOH: метанол; EtOH: этанол; MeCN: ацетонитрил; NCS: *N*-хлорсукцинимид; *n*-BuOH: *n*-бутанол; ДХЭ: 1,2-дихлорэтан; NMAC: *N,N*-диметилацетамид; EDCI: 1-этил-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид; IPA: изопропанол; mCPBA, *m*-хлорпероксибензойная кислота; *n*BuLi: *n*-бутиллитий; NMP: *N*-метилпирролидон; ТФУ: трифторуксусная кислота; *t*-BuOK: *трет*-бутоксид калия; *t*-BuOMe: метил-*трет*-бутиловый эфир; xantphos: 5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен и DHP: 3,4-дигидро-2*H*-пиран.

<Примеры получения>

Получение промежуточного соединения 1 3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-амин гидрохлорида (M001)



5

(1) Получение соединения *трет*-бутил-(3,3-дифторциклобутан)карбамата (M001-1)

3,3-дифторциклобутан-1-амин (1,00 г, 9,34 ммоль) растворяли в смешанном растворителе, состоявшем из метанола (10 мл) и насыщенного водного раствора карбоната натрия (10 мл), и к полученной системе добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,45 г, 11,20 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную систему перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, и полученный продукт осаждали из системы. Полученную смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок концентрировали путем ротационного упаривания с получением *трет*-бутил-(3,3-дифторциклобутан)карбамата в виде твердого вещества белого цвета (1,35 г, выход 70,2%, неочищенный продукт).

¹H ЯМР (301 МГц, CD₃OD) δ 3,89 (m, 1H), 2,93 – 2,74 (m, 2H), 2,58 – 2,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

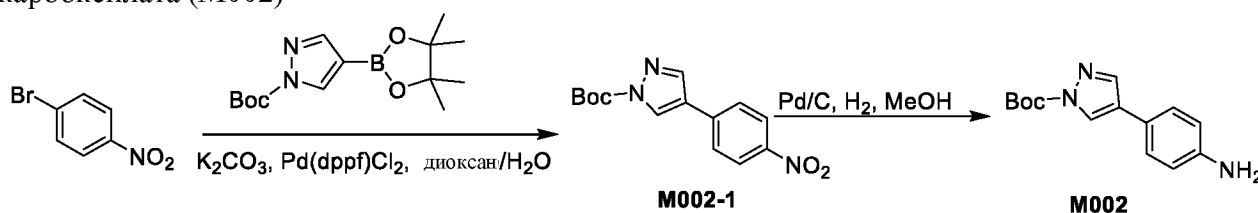
(2) Получение соединения *трет*-бутил-(3,3-дифторциклобутан)(метил)карбамата (M001-2)

трет-Бутил-(3,3-дифторциклобутан)карбамат (900 мг, 4,34 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) в атмосфере азота, и охлаждали полученную смесь до 0 °С. Добавляли гидрид натрия (60%, 208 мг, 5,21 ммоль) порциями, и полученную смесь перемешивали при температуре в течение 0,5 ч и помещали на ледяную баню с последующим добавлением по каплям иодметана (1,23 г, 8,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Медленно добавляли воду (30 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-(3,3-дифторциклобутан)(метил)карбамата в виде твердого вещества светло-желтого цвета (1,10 г, неочищенный продукт).

¹H ЯМР (301 МГц, CD₃OD) δ 4,35 – 4,27 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,75 (dt, J = 15,5, 8,5 Гц, 4H), 1,45 (s, 9H).

трет-Бутил-(3,3-дифторциклобутан)(метил)карбамат (1,10 г, неочищенный продукт) растворяли в дихлорметане (10 мл), и по каплям добавляли раствор хлороводорода в этаноле (33%, 3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3,3-дифтор-*N*-метилциклобутан-1-амин гидрохлорида в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета (800 мг, причем неочищенный продукт имел избыточную массу). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 122,1.

Получение промежуточного соединения 2: *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (M002)



1) Получение *трет*-бутил-4-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (M002-1)

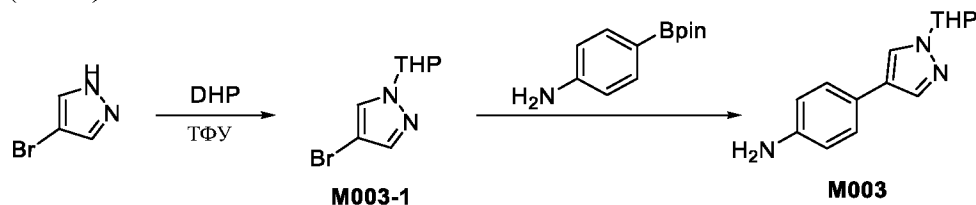
К смеси 1,4-диоксан: вода = 30:1 (207 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)карбоксилат (58,8 г, 0,2 моль), 1-бром-4-нитробензол (20 г, 0,1 моль), безводный карбонат калия (41,5 г, 0,3 моль) и (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)дихлорпалладий(II) (7,3 г, 10 ммоль), и полученную реакционную систему продували 3 раза азотом. Затем полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 100 °С на масляной бане. После завершения реакции, что отслеживали с помощью ТСХ, реакцию останавливали. Полученную смесь фильтровали при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 4:1) с получением твердого вещества желтого цвета (16 г, выход 46%), МС $(M+1-100)^+$ = 190,05, которое представляло собой продукт M002-1 в соответствии со спектром водорода.

2) Получение *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (M002)

трет-Бутил-4-(4-нитрофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (16 г, 55,3 моль) растворяли в метаноле (160 мл) и добавляли палладий на угле (3,2 г). Обеспечивали баллон с водородом, и реакционную систему продували водородом, и проводили реакцию при 45°С в течение 16 ч. После завершения реакции, что обнаруживали с помощью ТСХ, добавляли целит, и проводили фильтрацию с отсасыванием при пониженном давлении, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта желтого цвета, который очищали с помощью колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением твердого вещества почти

белого цвета (9,6 г, выход 60%). МС $(M+1)^+ = 260,15$.

Промежуточное соединение 3: 4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилин (M003)



5 1) Получение 4-бром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразола (M003-1)

3-Бромпиразол (5 г, 34,02 ммоль) растворяли в 3,4-дигидро-2*H*-пиране (25 мл), и медленно по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (387,9 мг, 3,4 ммоль). После завершения добавления по каплям полученную смесь нагревали до 80 °С, и проводили реакцию в течение ночи. Образцы отбирали и отправляли на детектирование с помощью ЖХМС, и исходное
 10 вещество позволяло получить большое количество продукта. Последующая обработка: насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли для доведения pH до примерно 8, а затем добавляли ЭА (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили, фильтровали и концентрировали с получением масла желтого цвета, которое применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС
 15 $[M+H]^+ = 233,00$.

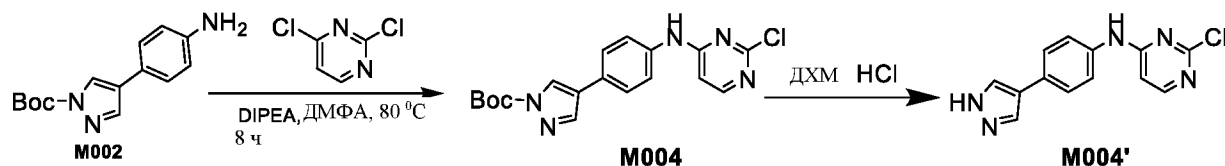
2) Получение 4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилина (M003)

4-Бром-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол (7,86 г, 34,01 ммоль), 4-нитроборат (8,94 г, 40,81 ммоль), карбонат калия (9,4 г, 68,02 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (2,49 г, 3,4 ммоль) растворяли в смеси диоксан/вода (70 мл/10 мл), и полученную смесь подвергали реакции в течение ночи
 20 при 80 °С в атмосфере азота. Образцы отбирали и отправляли на детектирование с помощью ЖХМС, которое показывало, что исходное вещество полностью прореагировало. После завершения реакции добавляли водный раствор хлорида аммония (50 мл) и добавляли этилацетат (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (30 мл $\times$ 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 25 концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением твердого вещества темно-зеленого цвета (5 г, выход 60%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 244,15$.

Получение промежуточных соединений 4: *трет*-бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (M004) и *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-

30

хлорпиримидин-4-амин (M004')



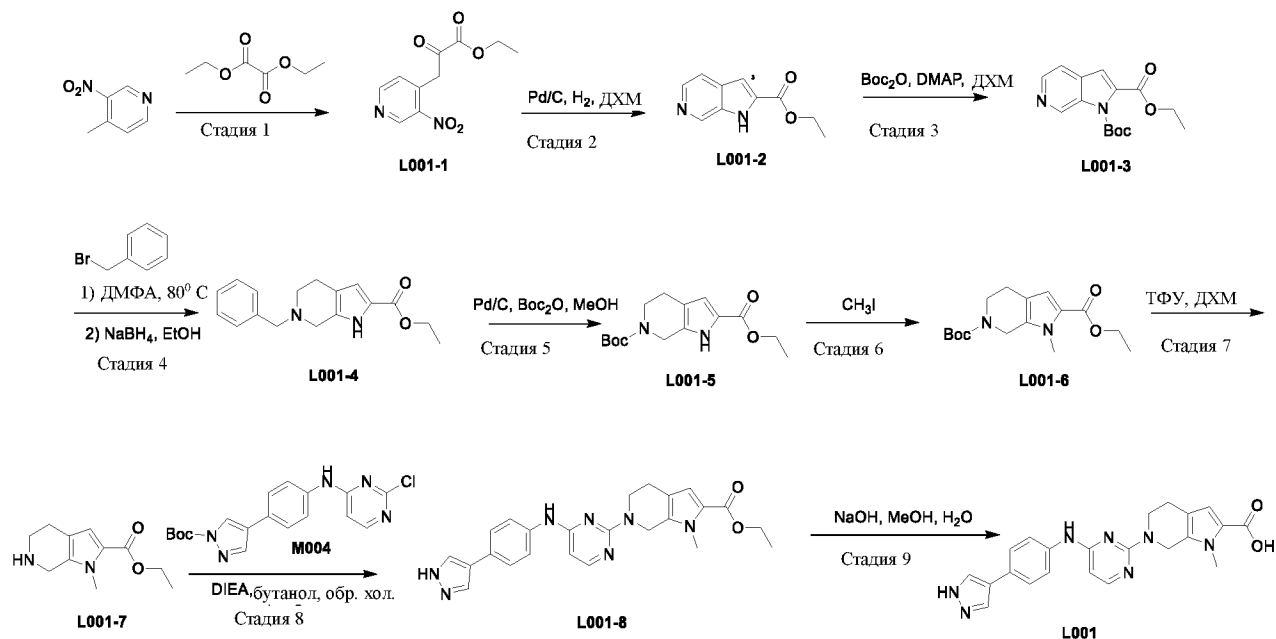
1) Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пирозол-1-карбоксилата (M004):

трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пирозол-1-карбоксилат (5,64 г, 21,69 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидин (4,85 г, 1,44 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (90 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (8,39 г, 65,07 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 80°C в течение 8 ч в атмосфере азота. Реакционную жидкость выливали в воду (200 мл) и добавляли этилацетат (100 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (80 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 50:1-5:1) с получением твердого вещества светло-желтого цвета (4,40 г, выход 54%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 371,7.

2) Получение *N*-(4-(1*H*-пирозол-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (M004')

трет-Бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пирозол-1-карбоксилат растворяли в безводном дихлорметане, и добавляли раствор хлороводорода в этаноле (33%). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(4-(1*H*-пирозол-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амин, МС (M+1)⁺ = 272,4.

Пример 1. Получение соединения 1 6-(4-((4-(1*H*-пирозол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L001)



1.1 Получение соединения этил-3-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксопропионата (L001-1)

4-Метил-3-нитропиридин (10,0 г, 72,0 ммоль) растворяли в диэтилоксалате (50 мл) в атмосфере азота и к реакционной жидкости добавляли DBU (12,7 г, 83,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной системе добавляли ледяную воду (30,0 г), чтобы погасить реакцию, и добавляли 1 н. разбавленную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 4-5. Полученную смесь фильтровали, и отфильтрованный осадок промывали этилацетатом (100 мл × 2) и сушили в печи с получением твердого вещества красного цвета (18,0 г), и неочищенный продукт применяли непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+$: 239,1.

1.2 Получение соединения этил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-2)

Этил-3-(3-нитропиридин-4-ил)-2-оксопропионат (17,0 г, 70,0 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (200 мл) в атмосфере водорода, и к реакционной жидкости добавляли палладий на угле (3,4 г). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. Затем полученную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (6,0 г, двухстадийный выход 43,8%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 191,1.

1.3 Получение соединения этил-1-*трет*-бутоксикарбонилпирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-3)

Этил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (6,0 г, 31,5 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (50 мл) в атмосфере азота, и к реакционной жидкости добавляли Вос-ангидрид

(7,6 г, 34,7 ммоль) и DMAP (384 мг, 3,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (7,5 г, выход 82,4%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 291,0.

1.4 Получение соединения этил-6-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-4)

Этил-1-*трет*-бутоксикарбонилпирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (7,2 г, 24,7 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (50 мл) в атмосфере азота, и добавляли бензилбромид (4,2 г, 24,7 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 80 °С в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли в этаноле (50 мл), и к реакционной жидкости добавляли боргидрид натрия (934 мг, 24,7 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (100 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (100 мл × 3) для экстракции.

Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (3,5 г, выход 49,8%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 285,1.

1.5 Получение соединения этил-6-*трет*-бутоксикарбонил-4,5,7-тригидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-5)

Этил-6-бензил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (3,5 г, 12,3 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли Вос-ангидрид (4,0 г, 18,5 ммоль) и палладий на угле (700 мг). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Затем полученную смесь фильтровали и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (1,8 г, выход 50,0%). МС $[M/2+H]^+$ = 295,1.

1.6 Получение соединения этил-6-*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-4,5,7-тригидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-6)

Этил-6-*трет*-бутоксикарбонил-4,5,7-тригидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (1,8 г, 6,1 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) в атмосфере азота, а затем реакционную систему охлаждали до температуры 0 °С. К реакционной системе добавляли гидрид натрия

(364 мг, 9,1 ммоль, 60%), и полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли иодметан (1,7 г, 12,2 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением маслянистой жидкости желтого цвета (1,8 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺: 308,9.

1.7 Получение соединения этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-7)

Этил-6-*трет*-бутоксикарбонил-4,5,7-тригидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (1,8 г, 5,8 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия по каплям для доведения pH до 8-9 и добавляли дихлорметан (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 15/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (900 мг, двухстадийный выход 71%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 209,1.

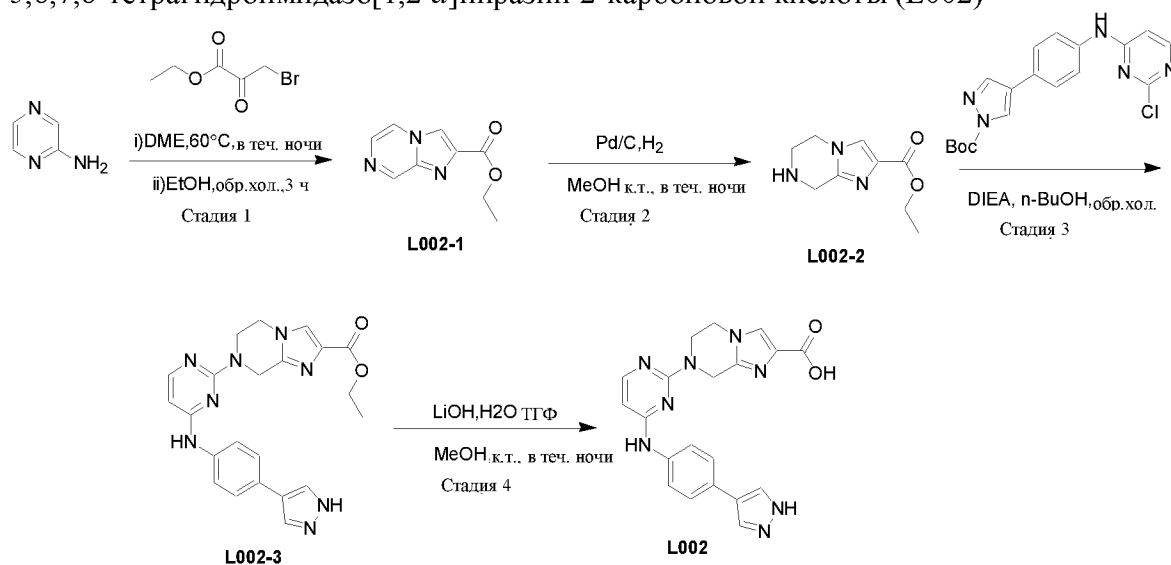
1.8 Получение соединения этил-6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L001-8)

трет-Бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (1342 мг, 3,6 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (10 мл), и к реакционной жидкости добавляли этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (500 мг, 2,4 ммоль) и DIEA (930 мг, 7,2 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120 °C, и проводили реакцию в течение ночи. Добавляли воду (40 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (900 мг, выход 84,5%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 444,1.

1.9 Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L001)

Этил-6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (800 мг, 1,5 ммоль) растворяли в смеси
 5 тетрагидрофуран/метанол/вода (3/1/1, всего 10 мл) и добавляли гидроксид натрия (292 мг, 7,3 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50 °С, и проводили реакцию в течение 1 ч. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли 1 н. разбавленную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 5-6. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета
 10 (1,0 г, неочищенный продукт, содержащий хлорид натрия). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 416,0.

Пример 2. Получение соединения 7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-2-карбоновой кислоты (L002)



15 2.1 Получение соединения этилимидазо[1,2-*a*]пиазин-2-карбоксилата (L002-1)

Пиазин-2-амин (3,5 г, 36,82 ммоль) и этил-3-бром-2-оксопропионат (7,0 г, 44,18 ммоль) растворяли в диметилевого эфире этиленгликоля (60 мл), и полученную смесь нагревали при 60 °С в течение ночи. Затем полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для сбора отфильтрованного осадка. Добавляли этанол (40 мл), и полученную
 20 смесь нагревали при 80 °С в течение 3 ч. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(дихлорметан:этилацетат = 1:1) с получением маслянистого продукта желтого цвета (1,15 г, выход 16,4%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 192,0.

2.2 Получение соединения этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилата (L002-2)

5 Этилимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилат (1,1 г, 5,75 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (30 мл) и добавляли катализатор палладий на угле (10%, 600 мг). Вводили водород, и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем полученную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания с получением этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилата в
10 виде масла коричнево-желтого цвета (800 мг, выход 71,2%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 196,0.

2.3 Получение соединения этил-7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилата (L002-3)

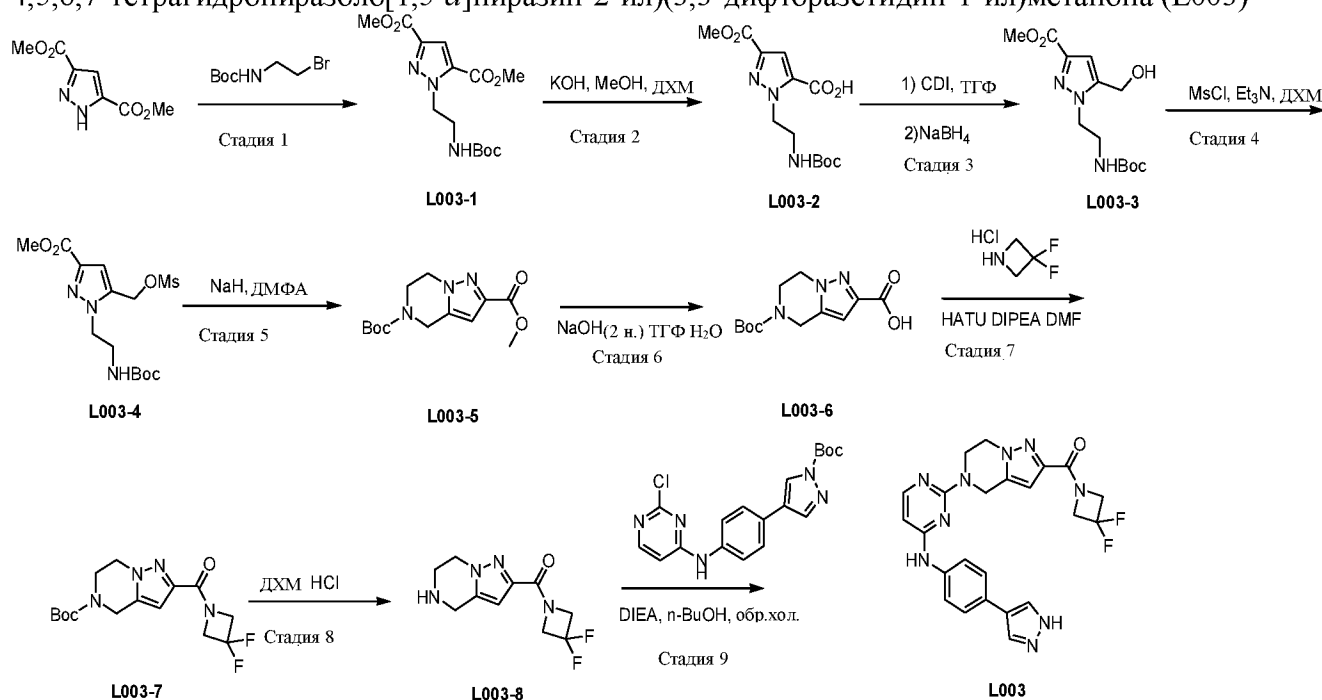
Этил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилат (310 мг, 1,59 ммоль), *трет*-
бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (589 мг, 1,59
15 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (570 мг, 4,42 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл), и полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. Добавляли воду (20 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на
20 силикагеле (дихлорметан:метанол = 5: 1) с получением этил-7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилата в виде масла коричневого цвета (430 мг, выход 62,9%, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 431,1.

2.4 Получение соединения 7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоновой кислоты (L002)

Этил-7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксилат (430 мг, 1,00 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (126 мг, 3,00 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной
30 температуре. Добавляли 1 н. хлористоводородную кислоту для доведения pH до 2 и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением продукта 7-(4-

((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества серого цвета (350 мг, выход 87,1%, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 403,0.

5 Пример 3. Получение соединения (5-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L003)



3.1 Получение соединения диметил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилата (L003-1)

10 Диметил-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (5,00 г, 27,10 ммоль) добавляли к безводному *N,N*-диметилформамиду (60 мл) и добавляли карбонат калия (5,61 г, 40,60 ммоль). Полученную смесь помещали на ледяную баню в атмосфере азота, а затем добавляли *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамат (6,64 г, 29,80 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду (100 мл) для разбавления, и большое количество

15 твердого вещества выпадало в осадок. Проводили фильтрование с отсасыванием, и отфильтрованный осадок промывали водой (50 мл). Твердое вещество собирали и сушили с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества белого цвета (8,70 г, чистота 70%, выход 68%). МС $[M+H]^+$ = 350,2.

3.2 Получение соединения 1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-3-(метоксикарбонил)-1*H*-пиразол-5-карбоновой кислоты (L003-2)

Диметил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1*H*-пиразол-3,5-дикарбоксилат (5,60 г, 17,10 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и метаноле (30 мл), и по каплям добавляли

раствор гидроксида калия в метаноле (2,2 М, 5,4 мл, 11,9 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (60 мл) для разбавления и добавляли дихлорметан (50 мл × 2) для обратной экстракции. Доводили водную фазу до pH = 3 с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты (1 н.) и добавляли дихлорметан (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества белого цвета (4,20 г, выход 78%, неочищенный продукт). МС $[M+H]^+ = 336,2$.

3.3 Получение соединения метил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(гидроксиметил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (L003-3)

1-(2-((*Трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-3-(метоксикарбонил)-1*H* -пиразол-5-карбоновую кислоту (2,00 г, 6,30 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и добавляли *N,N'*-карбонилдимидазол (2,04 г, 12,6 ммоль) (CDI). После перемешивания при 45 °С в течение 1 ч добавляли боргидрид натрия (957 мг, 25,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), чтобы погасить реакцию, добавляли воду (20 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением бесцветной прозрачной маслянистой жидкости (400 мг, выход 21%). МС $[M+H]^+ = 322,1$.

3.4 Получение соединения метил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(((метилсульфонил)оксо)метил)-1*H*-пиразол-3-карбоксилата (L003-4)

Метил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(гидроксиметил)-1*H* -пиразол-3-карбоксилат (400 мг, 1,33 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (5 мл), добавляли триэтиламин (201 мг, 2,00 ммоль), а затем по каплям добавляли метилсульфонилхлорид (182 мг, 1,59 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (5 мл), чтобы погасить реакцию, добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением бесцветной прозрачной маслянистой жидкости (420 мг, выход 83%, неочищенный продукт).

МС (М -99)⁺ = 278,1.

3.5 Получение соединения метил-5-*трет*-бутоксикарбонил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2,5(4*H*)-2-карбоксилата (L003-5)

Метил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-5-(((метилсульфонил)оксо)метил)-1*H* - пиразол-3-карбоксилат (420 мг, 1,11 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и добавляли гидрид натрия (76 мг, 1,89 ммоль, 60%) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл), чтобы погасить реакцию, добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением бесцветной прозрачной маслянистой жидкости (200 мг, выход 64%). МС [М+Н]⁺ = 282,2.

3.6 Получение соединения 5-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-*a*]пиразин-2-карбоновой кислоты (L003-6)

Метил-5-*трет*-бутоксикарбонил-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2,5(4*H*)-2-карбоксилат (200 мг, 0,71 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и воде (1 мл), и по каплям добавляли водный раствор гидроксида натрия (2 н., 1,4 мл, 2,80 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для обратной экстракции. Водную фазу доводили до рН = 3 с помощью разбавленной хлористоводородной кислоты (1 н.) и добавляли этилацетат (5 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества белого цвета (130 мг, выход 68%, неочищенный продукт). МС (М+1)⁺ = 268,2.

3.7 Получение соединения *трет*-бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-карбоксилата (L003-7)

5-(*Трет*-бутоксикарбонил)-4,5,6,7-тетрагидропиразол[1,5-*a*]пиразин-2-карбоновую кислоту (130 мг, 0,49 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и добавляли 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (205 мг, 0,54 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (255 мг, 1,96 ммоль) и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (70 мг, 0,54

ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) с получением твердого вещества белого цвета (110 мг, выход 65%). МС (M+1)⁺ = 343,2.

3.8 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанона (L003-8)

трет-Бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-5(4*H*)-карбоксилат (110 мг, 0,32 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл) и добавляли раствор хлороводорода в этаноле (33%, 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета (90 мг, неочищенный продукт). МС (M+1)⁺ = 242,9.

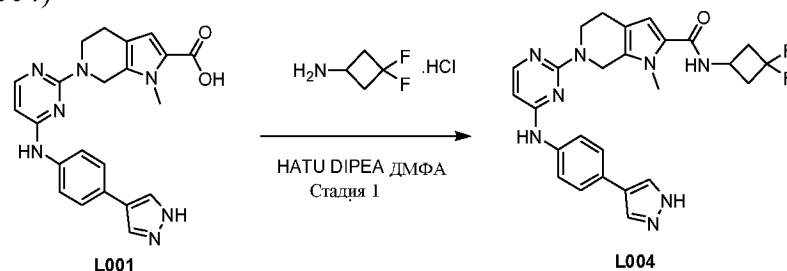
3.9 Получение соединения (5-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L003)

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)метанона гидрохлорид (90 мг, 0,32 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (3 мл) и добавляли *трет*-бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (119 мг, 0,32 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (255 мг, 1,96 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при кипячении с обратным холодильником, добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток очищали с помощью препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (19,6 мг, двухстадийный выход 12%). МС (M+1)⁺ = 478,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,91 (ушир. s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,08-7,96 (m, 3H), 7,63-7,58 (m, 4H), 6,68 (s, 1H), 6,15 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,85 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 12,4 Гц, 2H), 4,25 (s, 4H).

Пример 4. Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-

карбоксамида (L004)

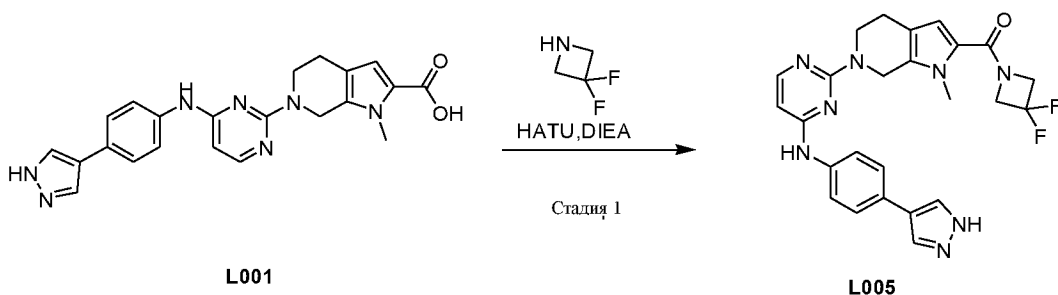


4.1 Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-
5 дифторциклобутил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (L004)

6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-
пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (150 мг, 0,36 ммоль) растворяли в
безводном *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (185 мг,
10 1,44 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-амин гидрохлорид (57 мг, 0,40 ммоль) и 2-(7-
азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (150 мг, 0,40 ммоль).
Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере
азота. После завершения реакции добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и
добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали
15 насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью
колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан:метанол = 20:1) с
получением твердого вещества белого цвета (40,8 мг, выход 22%). МС [M+H]⁺ = 504,9.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,93 (ушир. s, 2H), 7,88 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,6 Гц, 2H),
20 7,55 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,63 (s, 1H), 6,09 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,02
- 3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,65-2,62 (m, 4H).

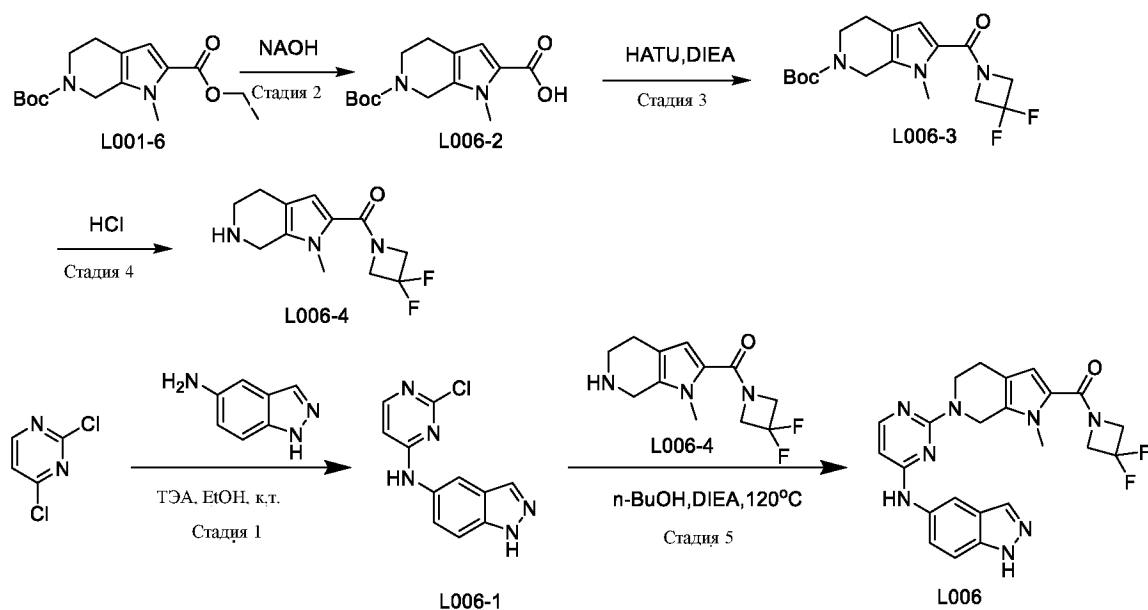
Пример 5. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-
1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-
25 ил)метанона (L005)



3,3-Дифторазетидин (67 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли 6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (200 мг, 0,5 ммоль), HATU (547 мг, 1,4 ммоль) и DIEA (186 мг, 1,4 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (60 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 490,7.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,96 (s, 2H), 7,90 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,15 (d, $J = 6,1$ Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,64-4,52 (m, 4H), 4,03 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,69 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H).

Пример 6. Получение соединения (6-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пиррол[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L006)



6.1 Получение соединения N-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин (L006-1)

2,4-Дихлорпиримидин (1,48 г, 10,0 ммоль) и 1H-индазол-5-амин (1,33 г, 10,0 ммоль)

растворяли в абсолютном этаноле (10 мл) в атмосфере азота и добавляли триэтиламин (1,01 г, 10,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником, и проводили реакцию в течение 16 ч. После завершения реакции полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания с получением *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индазол-5-амин в виде твердого вещества розового цвета (1,30 г, выход 53%). МС $[M+H]^+ = 246,0$.

6.2 Получение соединения 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L006-2)

Этил-6-*трет*-бутоксикарбонил-1-метил-4,5,7-тригидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (4,0 г, 12,9 ммоль) растворяли в метаноле (40 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (38,7 мл, 1 н.). Полученную смесь подвергали реакции при 50 °С в течение 2 ч. Добавляли разбавленную хлористоводородную кислоту (1 н.) для доведения pH до 5-6 и добавляли этилацетат (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении с получением маслянистой жидкости пурпурного цвета (3,2 г). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 281,1.

6.3 Получение соединения *трет*-бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6(7*H*)-карбоксилата (L006-3):

6-(*трет*-Бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (2,4 г, 8,5 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (20 мл) и добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (3,3-difluoroazetidine hydrochloric acid) (1,2 г, 12,8 ммоль), НАТУ (4,9 г, 12,8 ммоль) и DIEA (3,3 г, 25,6 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении, и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (2,5 г, выход 83,3%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 355,8.

6.4 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L006-4):

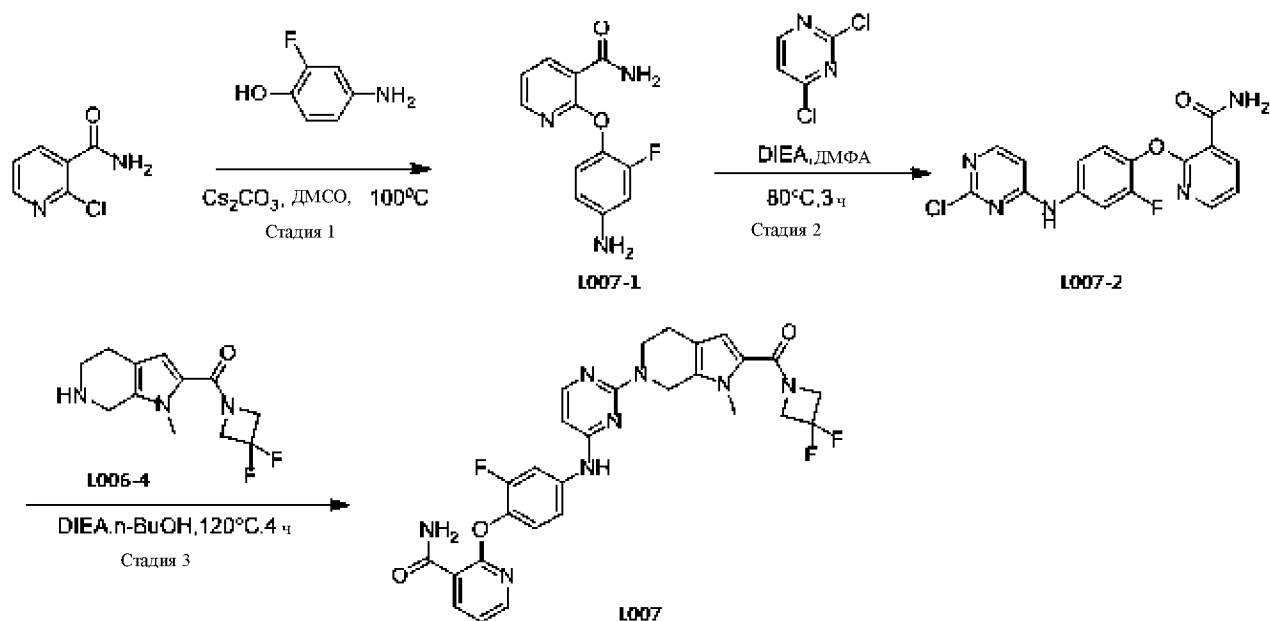
трет-Бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6(7*H*)-карбоксилат (1,8 г, 5,8 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (20 мл) и добавляли раствор хлористоводородной кислоты в этаноле (5 мл, массовая доля 33%). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем полученную смесь концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета (2,0 г). ЖХ-МС [M+H]⁺: 256,0.

6.5 Получение соединения (6-(4-((1*H*-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиррол[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L006)

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (50 мг, 0,20 ммоль) и *N*-(2-хлорпиримидин-4-ил)-1*H*-индазол-5-амин (73,7 мг, 0,30 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (1,0 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (53 мг, 0,41 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 120 °С в течение 15 ч. После завершения реакции полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат = 1:5) с получением твердого вещества белого цвета (20 мг, выход 22%). МС [M+H]⁺ = 485,0.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,97 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 1,6 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,06 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,62-4,48 (m, 4H), 3,97 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,56 (t, J = 5,5 Гц, 2H).

Пример 7. Получение соединения 2-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-фторфенокси)никотинамида (L007)



7.1 Получение соединения 2-(4-амино-2-фторфенокси)никотинамида (L007-1):

2-Хлорникотинамид (3,00 г, 19,16 ммоль) и 4-амино-2-фторфенол (2,43 г, 19,16 ммоль) растворяли в безводном диметилсульфоксиде (50 мл) и добавляли карбонат цезия (18,68 г, 57,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции добавляли воду (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл × 8) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением 2-(4-амино-2-фторфенокси)никотинамида в виде твердого вещества коричневого цвета (1,60 г, выход 34%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 248,1.

7.2 Получение соединения 2-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фторфенокси)никотинамида (L007-2):

2-(4-Амино-2-фторфенокси)никотинамид (300 мг, 1,21 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и добавляли 2,4-дихлорпиримидин (180 мг, 1,21 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (470 мг, 3,63 ммоль). Полученную систему нагревали до 80 °С, и проводили реакцию в течение 3 ч. Добавляли воду (30 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 1:1) с получением 2-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-

фторфенокси)никотинамида в виде твердого вещества светло-желтого цвета (150 мг, выход 31%).

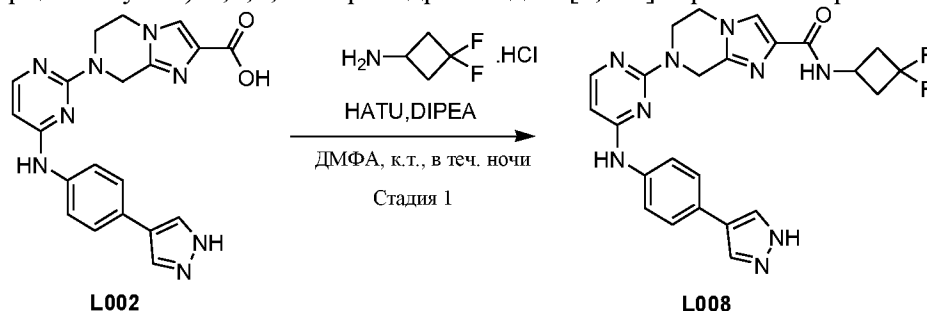
7.3 Получение соединения 2-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-

5 фторфенокси)никотинамида (L007):

2-(4-((2-Хлорпиримидин-4-ил)амино)-2-фторфенокси)никотинамид (85 мг, 0,24 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (3 мл), и к полученной системе добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона гидрохлорид (60 мг, 0,24 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,20 ммоль). Полученную систему 10 нагревали до 120 °С и перемешивали в течение 4 ч. После завершения реакции, как было обнаружено, добавляли воду (10 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью 15 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением 2-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)пиримидин-4-ил)амино)-2-фторфенокси)никотинамида в виде твердого вещества белого цвета (12,1 мг, выход 8,8%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 579,0.

¹H ЯМР (301 МГц, ДМСО) δ 9,58 (s, 1H), 8,23 – 8,13 (m, 2H), 8,05 – 7,98 (m, 1H), 7,92 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,38 – 7,29 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,09 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,53 (t, J=7,1 Гц, 4H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,58-2,50 (m, 2H).

Пример 8. Получение соединения 7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамида (L008)



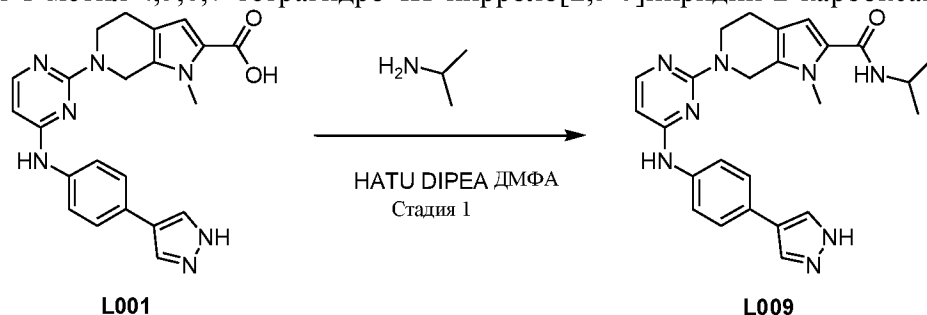
7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоновую кислоту (L002) (100 мг, 0,25 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли HATU (140 мг, 0,37 ммоль), 3,3-дифторциклобутан-1-

амина гидрохлорид (53 мг, 0,37 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (160 мг, 1,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1), и полученный продукт собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением 7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-2-карбоксамида в виде

10 твердого вещества белого цвета (24,7 мг, выход 20,1%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 492,0.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,87 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 8,20 – 7,85 (m, 3H), 7,66 – 7,56 (m, 5H), 6,14 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,30 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 4H), 2,87 – 2,77 (m, 4H).

- 15 Пример 9. Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-изопропил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (L009)

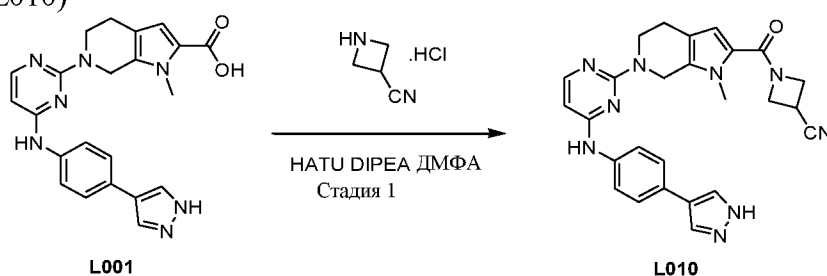


6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (150 мг, 0,36 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (185 мг, 1,44 ммоль), изопропиламин (57 мг, 0,40 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (24 мг, 0,40 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с получением твердого вещества белого цвета

25 (30,7 мг, выход 18%). МС $[M+H]^+ = 457,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,82 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,96 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 7,65 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,58 - 7,55 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,05 - 3,98 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,54 - 2,52 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 6,6$ Гц, 6H).

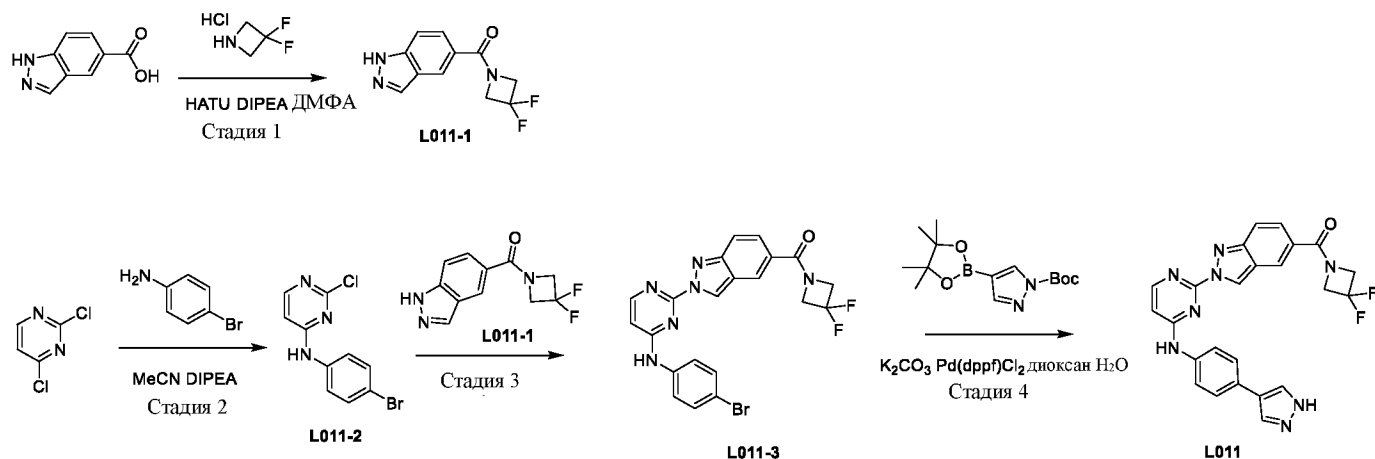
- 5 Пример 10. Получение соединения 1-(6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбонил)азетидин-3-карбонитрила (L010)



- 6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (150 мг, 0,36 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (185 мг, 1,44 ммоль), 3-цианоазетидина гидрохлорид (47 мг, 0,40 ммоль) и 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетрамилурония гексафторфосфат (150 мг, 0,40 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл $\times$ 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: дихлорметан:метанол = 20:1) с получением твердого вещества белого цвета (58,6 мг, выход 34%). МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479,9$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,92 (ушир. s, 2H), 7,87 (d, $J = 6,0$, 1H), 7,61 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 - 4,28 (m, 4H), 4,00 - 3,96 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H).

- 25 Пример 11. Получение соединения (2-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-2H-индазол-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L011)



11.1 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1*H*-индазол-5-ил)-метанона (L011-1)

1*H*-индазол-5-карбоновую кислоту (1,50 г, 9,26 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (1,31 г, 10,18 ммоль), 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (3,86 г, 10,18 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (4,78 г, 37,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли воду (50 мл) для разбавления, и добавляли этилацетат (30 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА) с получением твердого вещества белого цвета (1,40 г, выход 63%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 237,9.

11.2 Получение соединения *N*-(4-бромфенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (L011-2)

2,4-Дихлорпиримидин (500 мг, 3,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли 4-броманилин (577 мг, 3,38 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (872 мг, 6,76 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником и проводили реакцию в течение 24 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением твердого вещества белого цвета (800 мг, выход 83%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 283,9.

11.3 Получение соединения (2-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)-2*H*-индазол-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L011-3)

N-(4-бромфенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (800 мг, 2,82 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1*H*-индазол-5-ил)метанон (735 мг, 3,10 ммоль) и уксусную кислоту (0,1 мл). Смесь перемешивали в микроволновой печи при 140 °С в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20

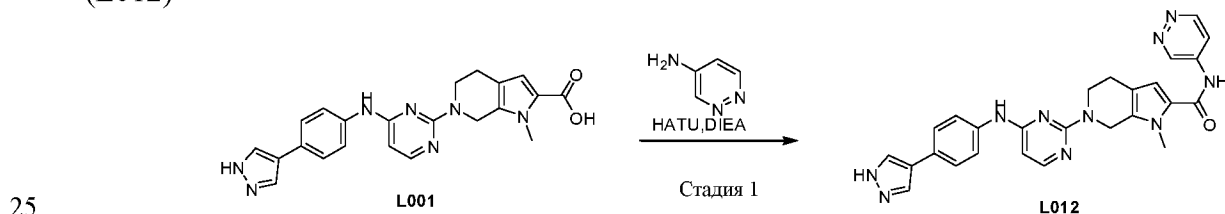
мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЕА), в результате чего получали соединение L011-3 в виде бесцветной маслянистой жидкости (250 мг, выход 18%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 484,8.

5 11.4 Получение соединения (2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-2*H*-индазол-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L011)

(2-(4-((4-Бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)-2*H*-индазол-5-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (250 мг, 0,51 ммоль) растворяли в диоксане (6 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота и добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (180 мг, 0,61 ммоль), карбонат калия (140 мг, 10,2 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (37 мг, 0,051 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и отделяли с помощью препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (23 мг, выход 10%). ЖХ-МС $[M+H]^+$ = 472,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,93 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,41 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 9,2, 1,5 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4,72 (ушир. s, 4H).

Пример 12. Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-*N*-(пиридазин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (L012)



Пиридазин-4-амин (34 мг, 0,36 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл) и добавляли 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (100 мг, 0,24 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль) и DIEA (93 мг, 0,72 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (15 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли

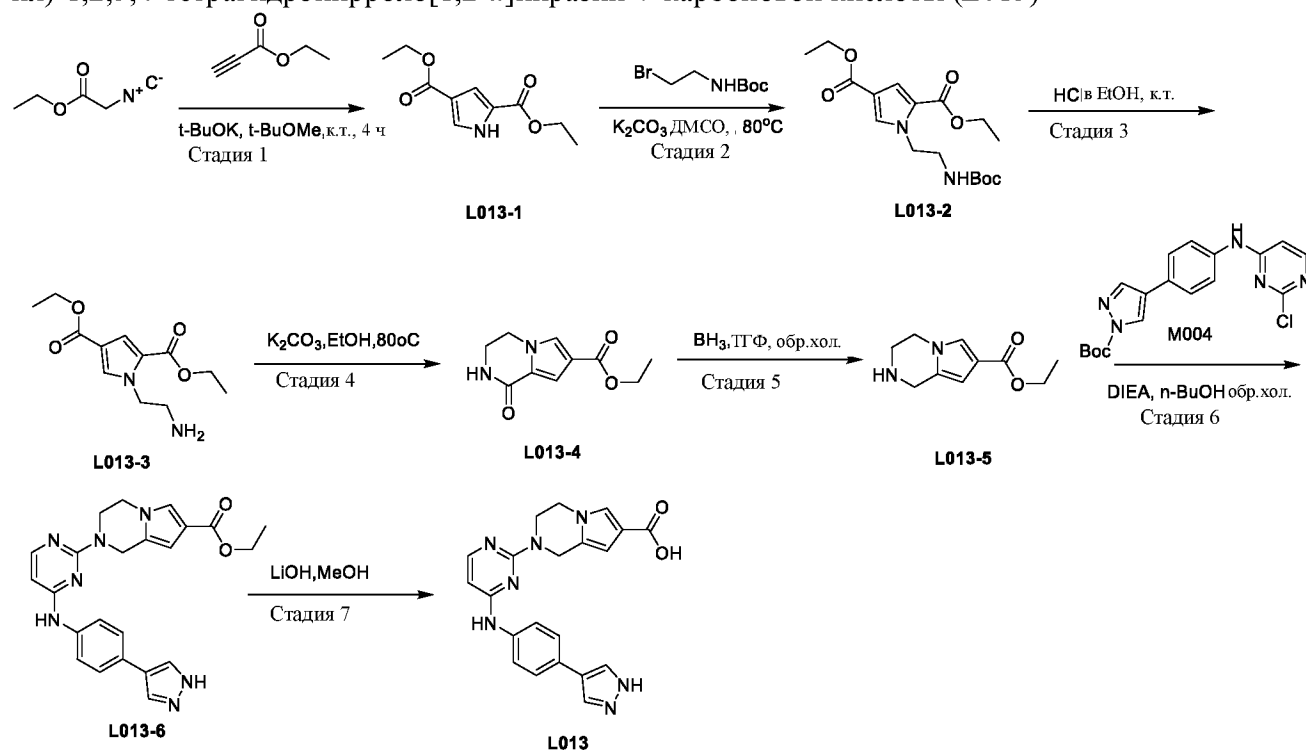
30

этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (2 мг).

5 ЖХ-МС $[M+H]^+$: 492,7.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,99 (d, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,08 - 7,94 (m, 3H), 7,66 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 7,58 (d, $J = 8,1$ Гц, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,05 - 3,97 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,54 - 3,46 (m, 2H).

10 Пример 13. Получение Соединения 2-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-карбоновой кислоты (L013)



13.1 Получение соединения диэтил-1H-пиррол-2,4-дикарбоксилата (L013-1)

Этил-2-изоцианоацетат (5,0 г, 44,2 ммоль) растворяли в метил-трет-бутиловом эфире (50 мл) в атмосфере азота и добавляли этилпропионат (4,3 г, 44,2 ммоль) к реакционной жидкости. Трет-бутоксид калия (6,9 г, 61,9 ммоль) добавляли к реакционной системе на ледяной соляной бане, а затем реакционную систему нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (50 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли метил-трет-бутиловый эфир (50 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на

силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (2,5 г, выход 26,9%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 212,0.

13.2 Получение соединения диэтил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H -пиррол-2,4-дикарбоксилата (L013-2)

- 5 Диэтил-1H-пиррол-2,4-дикарбоксилат (2,5 г, 11,8 ммоль) растворяли в безводном ДМСО (20 мл) в атмосфере водорода и добавляли *трет*-бутил-(2-бромэтил)-карбамат (7,9 г, 35,4 ммоль) и карбонат калия (4,9 г, 35,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Добавляли воду (50 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (30 мл) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (2,0 г, выход 47,9%). ЖХ-МС $[M+Na]^+$: 376,9.
- 10

13.3 Получение соединения диэтил-1-(2-аминоэтил)-1H-пиррол-2,4-дикарбоксилата (L013-3)

- 15 Диэтил-1-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этил)-1H -пиррол-2,4-дикарбоксилат (2,0 г, 5,6 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (10 мл) в атмосфере азота и добавляли раствор хлороводорода в этаноле (33%, 5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали с получением желтой маслянистой жидкости (2,2 г), и неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+$: 255,1.
- 20

13.4 Получение соединения этил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилата (L013-4)

Диэтил-1-(2-аминоэтил)-1H-пиррол-2,4-дикарбоксилат (1,5 г, 5,9 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (15 мл) в атмосфере азота и добавляли карбонат калия (4,1 г, 29,5 ммоль).

- 25 Полученную смесь подвергали реакции с обратным холодильником в течение 12 ч. Добавляли воду (50 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (600 мг, выход 48,9%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 209,1.
- 30

13.5 Получение соединения этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилата (L013-5)

Этил-1-оксо-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилат (600 мг, 3,1 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере водорода, и добавляли боран (12,4 мл, 12,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч. После того, как смесь охлаждали до комнатной температуры, медленно по каплям добавляли метанол (2 мл), чтобы погасить реакцию. После перемешивания в течение 20 мин медленно по каплям добавляли 1 н. разбавленную хлористоводородную кислоту (20 мл) с последующим перемешиванием в течение 20 мин. Добавляли воду (10 мл) и добавляли этилацетат (20 мл) для экстракции. Водную фазу доводили до pH = 9 с помощью 1 н. раствора NaOH и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 10/1), в результате чего получали бесцветное масло (200 мг, выход 33,1%). МС [M/2 + H]⁺ = 195,1.

13.6 Получение соединения этил-2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилата (L013-6)

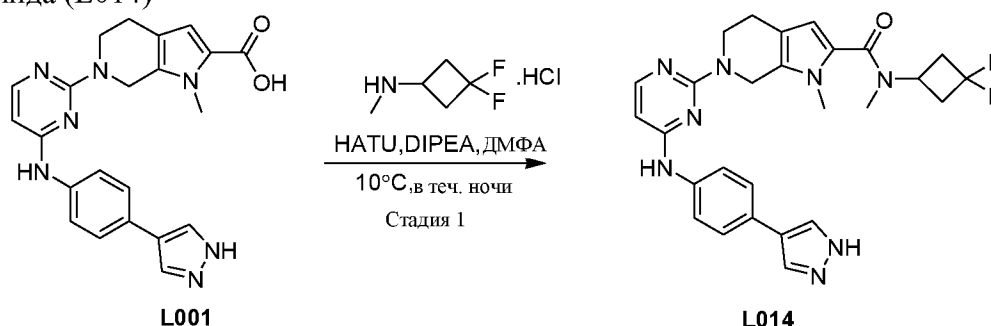
Этил-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилат (200 мг, 1,0 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл) в атмосфере азота и добавляли *трет*-бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (408 мг, 1,1 ммоль) и DIEA (400 мг, 3,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 12 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (200 мг, выход 46,5%). ЖХ-МС[M+H]⁺: 430,1.

13.7 Получение соединения 2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-карбоновой кислоты (L013)

Этил-2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиразин-7-карбоксилат (200 мг, 0,5 ммоль) растворяли в метаноле/воде/тетрагидрофуране (1/1/3 = 10 мл) и добавляли гидроксид лития (100 мг, 2,5 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, и добавляли 1 н.

разбавленную хлористоводородную кислоту для доведения pH до 5-6. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали желтое твердое вещество (400 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 402,0.

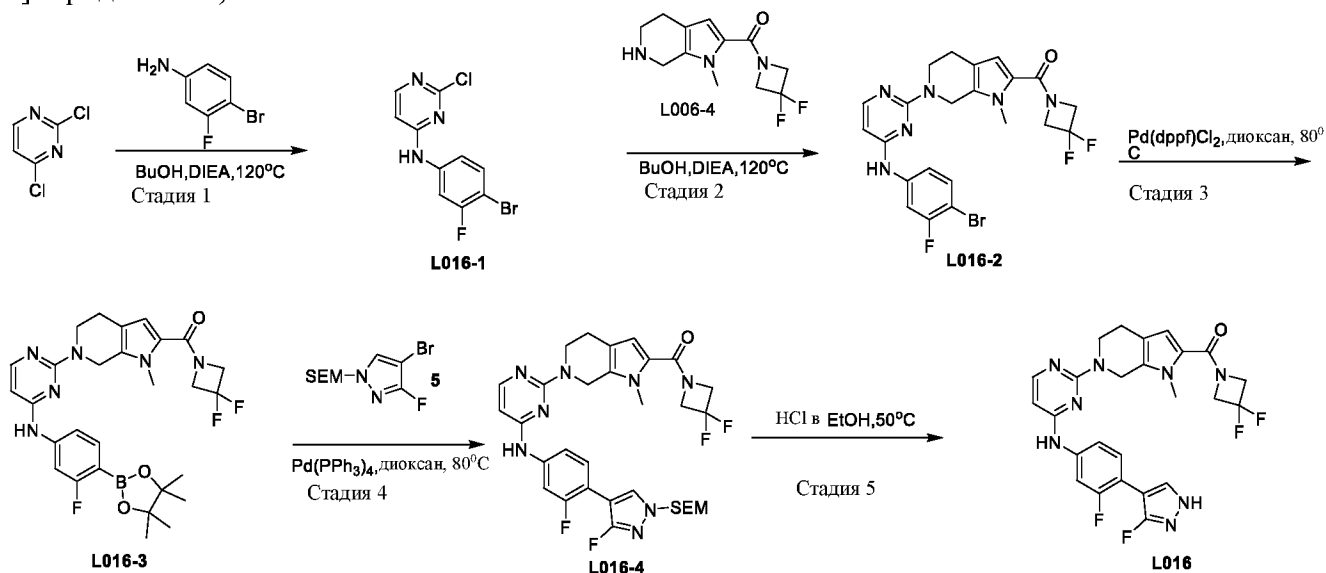
- 5 Пример 14. Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-*N*,1-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (L014)



- 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-
 10 пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (L001) (200 мг, 0,71 ммоль) растворяли в *N,N*-
 диметилформамиде (6 мл) и добавляли HATU (274 мг, 0,72 ммоль), 3,3-дифтор- *N* -
 метилциклобутан-1-амин гидрохлорид (M001) (87 мг, 0,72 ммоль) и *N,N*-
 диизопропилэтиламин (248 мг, 1,92 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи
 15 при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию и добавляли
 этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали
 насыщенным солевым раствором (10 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью
 колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат = 1:1), и продукт
 20 собирали и лиофилизировали, в результате чего получали 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-
 ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-*N*,1-диметил-4,5,6,7-
 тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета
 (24,4 мг, выход 9,8%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 519,1.

- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,85 (ушир. s, 1H), 10,20 (ушир. s, 1H) 8,05 8,05 (s, 2H 7,94 (d, J
 = 6,5 Гц, 1H), 7,64 7,64 (s, 4H 6,28 – 6,24 (m, 2H), 4,83 (s, 2H 2H), 4,83 (s, 2H), 4,70 – 4,60 (m,
 25 1H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,95 – 2,80 (m, 4H), 2,66 – 2,60 (m, 2H).

Пример 16. Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(3-фтор-1*H*-пирроло-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона



- 5 16.1 Получение соединения *N*-(4-бром-3-фторфенил)-2-хлорпиримидин-4-амина (L016-1):
2,4-Дихлорпиримидин (1000 мг, 6,7 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл) в атмосфере азота и добавляли 4-бром-3-фторанилин (1274 мг, 6,7 ммоль) и DIEA (2601 мг, 20,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120 °С и проводили реакцию в течение 8 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции.
- 10 Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (600 мг, выход 29,6%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 301,9/303,9.
- 15 16.2 Получение соединения (6-(4-((4-бром-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L016-2):
N-(4-бром-3-фторфенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (500 мг, 1,6 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл) и добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-метанон (421 мг, 1,6 ммоль) и DIEA (639 мг, 4,9 ммоль).
- 20 Полученную смесь нагревали до 120 °С и проводили реакцию в течение 8 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный

неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (450 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 520,7.

16.3 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L016-3):

(6-(4-((4-Бром-3-фторфенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (500 мг, 0,9 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли трет-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (366 мг, 1,4 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 0,09 ммоль) и ацетат калия (282 мг, 2,9 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение 12 ч при 80 °С в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, ПЭ/ЭА = 5/1) с получением маслянистой жидкости коричневого цвета (500 мг). МС $[M+H]^+$ = 569,2.

16.4 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L016-4):

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (500 мг, 0,9 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли 4-бром-5-фтор-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол (426 мг, 1,4 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (111 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (398 мг, 2,9 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 90 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 1/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (100 мг). МС $[M+H]^+$ = 657,0.

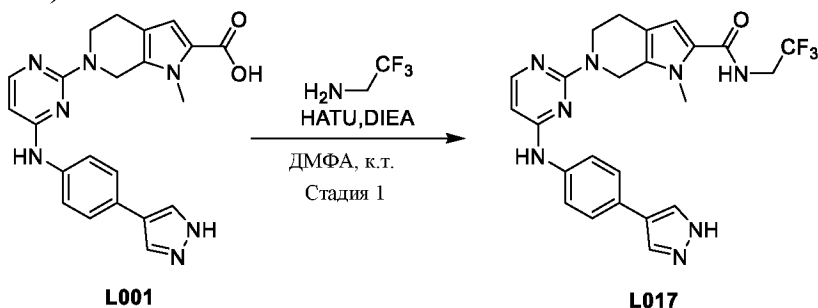
16.5 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L016-5):

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((3-фтор-4-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (150 мг, 0,2 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле (2 мл, массовая доля 33%). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (7,6 мг). МС $[M+H]^+ = 527,0$.

МС $[M+H]^+ = 527,0$. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,03 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,12 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,65-4,65 (m, 4H), 3,99 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,61-2,55 (m, 2H).

Пример 17. Получение Соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксамида (L017)



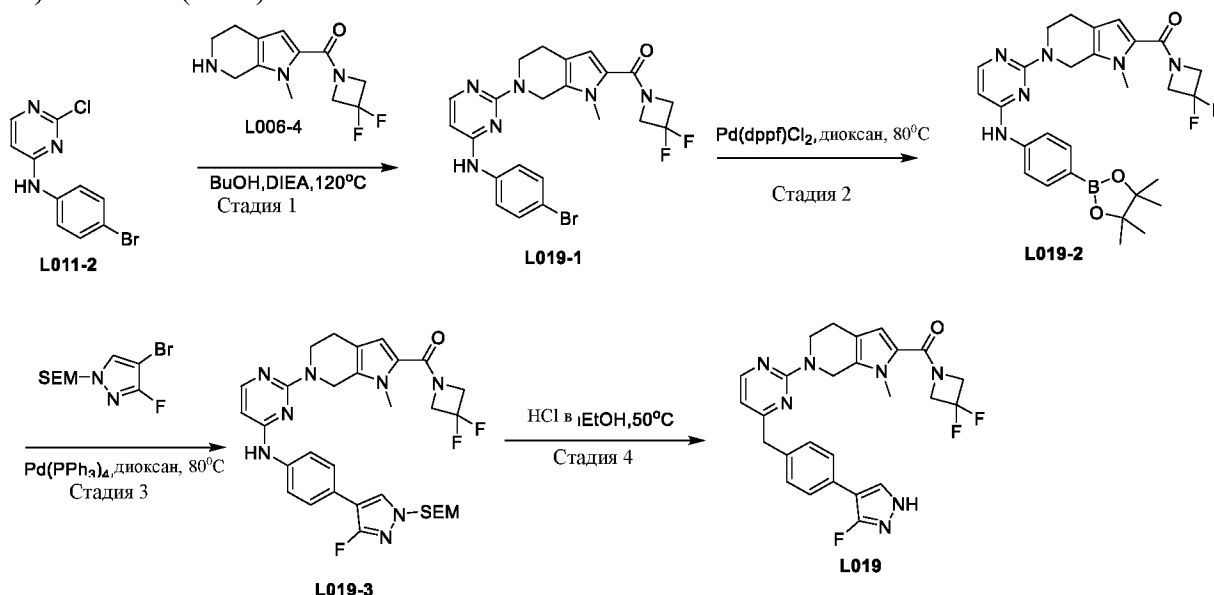
6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,17 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) и последовательно добавляли 2,2,2-трифторэтан-1-амин (25 мг, 0,25 ммоль), 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (96 мг, 0,25 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (110 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали и подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл $\times$ 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл $\times$ 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 20:1) и

лиофилизировали, в результате чего получали 7-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-*N*-(3,3-дифторциклобутил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-2-карбоксамид в виде твердого вещества белого цвета (6,7 мг, выход 5,39%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 497,0.

- 5 1H ЯМР (301 МГц, CD₃OD) δ 8,00 (s, 2H), 7,92 (d, *J* = 5,9 Гц, 1H), 7,74 – 7,56 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 6,20 (d, *J* = 6,1 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,03 (dd, *J* = 18,8, 9,1 Гц, 4H), 3,88 (s, 3H), 2,72 (s, 2H).

Пример 19: Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-(4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L019)

10



19.1 Получение соединения (6-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L019-1):

- 15 и добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (127 мг, 0,5 ммоль) и DIEA (129 мг, 1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120 °С и проводили реакцию в течение 8 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным
- 20 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (500 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 503,0.

19.2 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-6-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L019-2):

(6-(4-((4-Бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и добавляли *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (152 мг, 0,6 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 0,04 ммоль) и ацетат калия (78 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 80 °С в течение 12 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (влажная загрузка, ПЭ/ЭА = 5/1) с получением маслянистой жидкости коричневого цвета (200 мг). МС [M+H]⁺ = 551,2.

19.3 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((4-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-метанона (L019-3):

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(1-метил-6-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (200 мг, 0,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2 мл) и добавляли 4-бром-5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол (177 мг, 0,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (46 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (110 мг, 0,8 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 90 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением маслянистой жидкости желтого цвета (100 мг). МС [M+H]⁺ = 639,0.

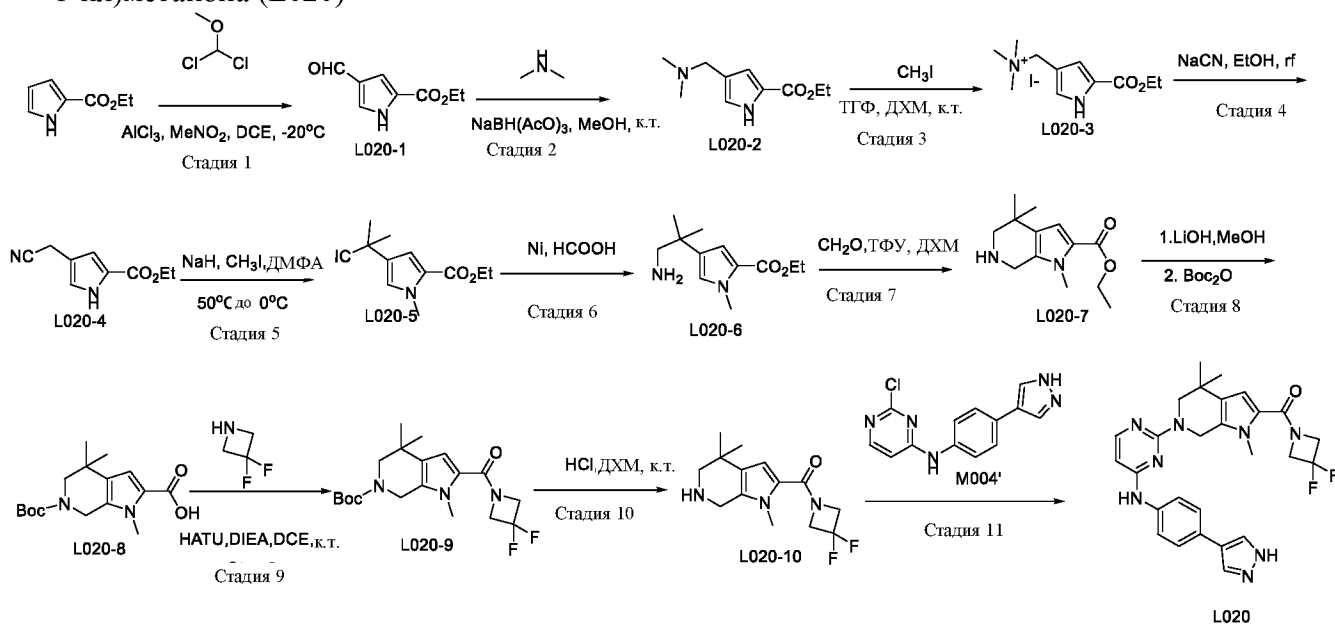
19.4 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(6-(4-(4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-ил)бензил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L019):

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(6-(4-((4-(3-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-

пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-
 пиридин-2-ил)метанон (100 мг, 0,2 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл) и добавляли раствор
 соляной кислоты в этаноле (2 мл, массовая доля 33%). Полученную смесь подвергали реакции
 при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Затем смесь концентрировали
 при пониженном давлении, и остаток разделяли с помощью препаративной хроматографии с
 получением твердого вещества белого цвета (3,5 мг). МС $[M+H]^+ = 509,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,95 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,81 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 7,64 (s, 4H), 6,49 (s, 1H), 6,34 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,65-4,48 (m, 4H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,75 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H).

Пример 20. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L020)



20.1 Получение соединения этил-4-формил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (L020-1):

К 1,2-дихлорэтан-нитрометану (1:1, 100 мл) добавляли этилпиррол-2-карбоксилат (6,9 г, 49,6 ммоль) и трихлорид алюминия (13,2 г, 99,2 ммоль), полученную смесь охлаждали до -20 °C и по каплям добавляли дихлор(метокси)метан (11,4 г, 99,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем оставляли стоять при -20 °C в течение ночи. Реакционную
 жидкость вливали в ледяную воду (100 мл). Отделяли органическую фазу и водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл $\times$ 3). Полученные органические фазы промывали водным аммиаком (200 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на

силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1), в результате чего получали этил-4-формил-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (5,0 г, выход 54%). МС:[M+H]⁺ = 168,0.

20.2 Получение соединения этил-4-((диметиламино)-метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (L020-2):

4-Формил-1Н-пиррол-2-карбоксилат (5,0 г, 29,9 ммоль) и диметиламин (2 N, в ТГФ, 0,45 мл) добавляли к MeOH (3 мл) при комнатной температуре, а триацетоксиборгидрид натрия (381,5 мг, 1,8 ммоль) добавляли порциями. Смесь перемешивали в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (100 мл) для промывки и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Добавляли Na₂CO₃ для доведения pH до 12, и затем смесь подвергали экстракции ДХМ (50 мл × 3) с получением этил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата в виде бесцветной маслянистой жидкости (4,3 г). МС:[M+H]⁺ = 197,1.

20.3 Получение соединения 1-(5-(этоксикарбонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N,N,N-триметилформамида (L020-3):

Этил-4-((диметиламино)метил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат (4,3 г, 21,9 ммоль) растворяли в растворителе (ТГФ:ДХМ = 1:1, 80 мл) при комнатной температуре и добавляли иодметан (15,5 г, 11,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 ч и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и смесь перемешивали в течение 1 часа. Проводили всасывающую фильтрацию с получением 1-(5-(этоксикарбонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N,N,N-триметилформамида в виде твердого вещества белого цвета (4,7 г, выход 63%). МС:[M+H]⁺ = 211,0.

20.4 Получение соединения этил-4-(цианометил)-1Н-пиррол-2-карбоксилата (L020-4):

1-(5-(Этоксикарбонил)-1Н-пиррол-3-ил)-N,N,N-триметилформамид (4,67 г, 13,8 ммоль) добавляли к этанолу (30 мл) и добавляли NaCN (2,6 г, 53,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 78 °С и кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (20 мл) для промывки и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу концентрировали, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 20:1), в результате чего получали этил-4-(цианометил)-1Н-пиррол-2-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (2,0 г, выход 81%). МС:[M+H]⁺ = 179,0.

20.5 Получение соединения этил-4-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (L020-5):

К *N,N*-диметилформамиду (5 мл) добавляли этил-4-(цианометил)-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (300 мг, 1,68 ммоль) в атмосфере азота и смесь охлаждали до -50 °С. Добавляли гидрид натрия (336,0 г, 8,4 ммоль) и по каплям добавляли иодметан (1,19 г, 8,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, нагревали до -5 °С, и затем перемешивали в течение 3 ч.

- 5 Добавляли насыщенный NH_4Cl (20 мл) и добавляли этилацетат (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу концентрировали, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:EtOAc = 10:1), в результате чего получали этил-4-(2-цианопропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (250 мг, выход 67%). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221,0$.

- 10 20.6 Получение соединения этил-4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилата (L020-6):

Этил-4-(1-циано-1-метилэтил)-1-метилпиррол-2-карбоксилат (50 мг, 0,23 ммоль) добавляли к муравьиной кислоте (2 мл) и добавляли Ni (0,3 мл). Смесь нагревали до 100 °С и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали, и фильтрат

- 15 концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали этил-4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (50 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 225,0$.

20.7 Получение соединения этил-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L020-7):

- 20 Этил-4-(1-амино-2-метилпропан-2-ил)-1-метил-1*H*-пиррол-2-карбоксилат (50 мг, 0,22 ммоль) и трифторуксусную кислоту (50,17 мг, 0,44 ммоль) добавляли к дихлорметану (1 мл) при комнатной температуре и добавляли водный раствор формальдегида (13 мг, 0,45 ммоль). Смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали этил-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (50 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,0$.

25 20.8 Получение соединения 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L020-8):

- Этил 1,4,4-триметил-5*H*,6*H*,7*H*пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (50 мг, 0,21 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) при комнатной температуре и добавляли гидроксид лития (5 мл, 1 н., растворенный в воде). Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли Woc_2O (137,5 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 12 ч и подвергали экстракции этилацетатом (2 мл $\times$ 2). Полученную
- 30

смесь доводили до $\text{pH} = 5$ с помощью соляной кислоты и подвергали экстракции с использованием ДХМ (5 мл $\times$ 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 6-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту в виде бесцветной маслянистой жидкости (70 мг). МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 331,0$.

20.9 Получение соединения *трет*-бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1,4,4-триметил-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (L020-9):

6-(*трет*-Бутил-1'-{3}-окси)-1,4,4-триметил-5*H*,7*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновую кислоту (70 мг, 0,23 ммоль), 3,3-дифторазетидин (44,50 мг, 0,345 ммоль) и НАТУ (131,2 мг)

добавляли к 1,2-дихлорэтано (3 мл) при комнатной температуре и добавляли DIEA (89,2 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для промывки и добавляли этилацетат (5 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат) = (1:1), в результате чего получали *трет*-бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1,4,4-триметил-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат в виде бесцветной маслянистой жидкости (35 мг, выход 49%). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384,0$.

20.10 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)-метанона (L020-10):

трет-Бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1,4,4-триметил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат (35 мг, 0,09 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) при комнатной температуре, и добавляли HCl (1 мл, 4 н., растворенный в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон в виде твердого вещества белого цвета (30 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,0$.

20.11 Получение соединения (6-(4-((4-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L020):

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (30 мг, 0,11 ммоль) и *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (61,52 мг, 0,165 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (0,5 мл) в атмосфере азота и добавляли DIEA (71,08 мг, 0,55 ммоль). Смесь нагревали до 120 °С, перемешивали в течение 5 ч, а затем

концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, в результате чего получали (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,4,4-триметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон в виде твердого вещества

5 белого цвета (6,5 мг, выход 12%). МС: $[M+H]^+ = 519,31$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,32 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,69 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,56 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,07 (d, $J = 5,7$ Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,58 (s, 4H), 3,76 (d, $J = 3,4$ Гц, 5H), 1,18 (s, 6H).

- 10 Для получения Соединения L015 и Соединения L022 сделана ссылка на способы, описанные в примерах 2 и 8 выше.

Для получения Соединения L018 сделана ссылка на способ, описанный в примере 20 выше.

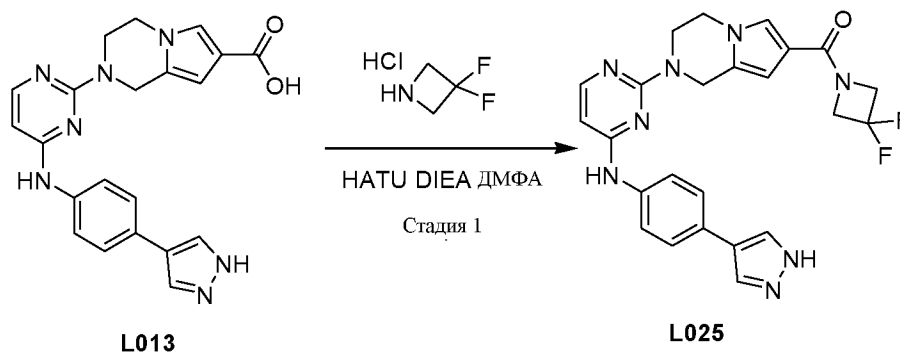
Для получения Соединения L021, Соединения L023 и Соединения L024 сделана ссылка на способы, описанные в Примерах 1, 4, 5, 9, 10, 12 и 14 выше.

- 15 Характеристические данные для каждого соединения приведены в таблице ниже:

№ примера	№ соединения	ЖХ-МС: $[M+H]^+$
Пример 15	L015	478,1
Пример 18	L018	519,1
Пример 21	L021	609,3
Пример 22	L022	506,3
Пример 23	L023	510,3
Пример 24	L024	503,3

Пример 25. Получение соединения (2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло[1,2-*a*]пиазин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона

- 20 (L025)



2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидропирроло [1,2-*a*]пиразин-7-карбоновую кислоту (L013) (неочищенный продукт, 200 мг) растворяли в ДМФА (10 мл) в атмосфере азота и добавляли 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (39 мг, 0,3 ммоль),

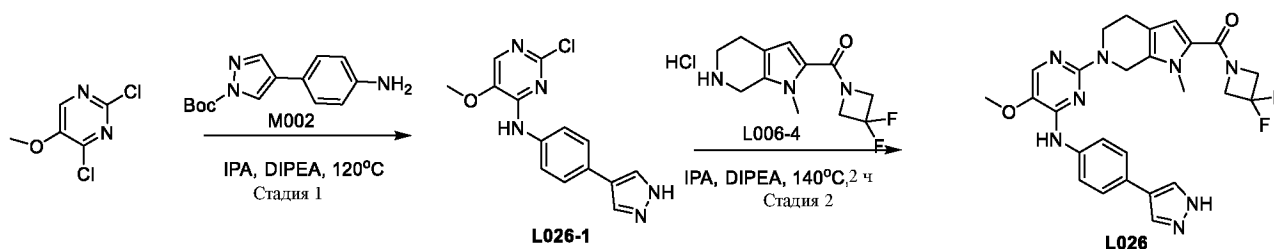
5 НАТУ (114 мг, 0,3 ммоль) и DIEA (129 мг, 1,0 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и полученный неочищенный продукт отделяли с

10 помощью колоночной хроматографии (ДХМ/MeOH = 10/1) с получением твердого вещества белого цвета (15 мг).

ЖХ-МС $[M+H]^+$: 476,9.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,86 (s, 1H), 8,04 (ушир. s, 2H), 7,96 (d, $J = 6,3$ Гц, 1H), 7,75-7,57 (m, 4H), 7,32 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,71-4,41 (m, 4H), 4,17-4,05 (m, 4H).

Пример 26. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-метоксипиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L026)



26.1 Получение соединения *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)-фенил)-2-хлор-5-метоксипиримидин-4-амин (L026-1)

2,4-Дихлор-5-метоксипиримидин (300 мг, 1,68 ммоль) растворяли в изопропанол (5 мл) и добавляли *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (436 мг, 1,68 ммоль) и

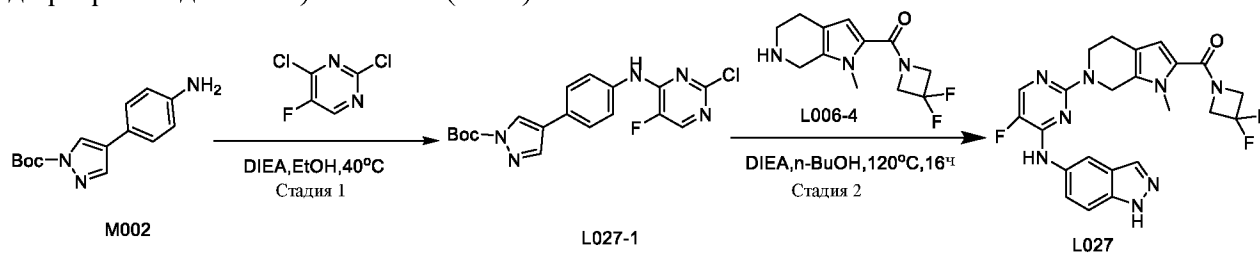
N,N-диизопропилэтиламин (1,30 г, 10,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН = 20/1) с получением твердого вещества белого цвета (450 мг, выход 88%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 301,9.

26.2 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-метоксиимидазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона

N-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-хлор-5-метоксиимидазин-4-амин (100 мг, 0,33 ммоль) растворяли в изопропанол (0,5 мл) и добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил) гидрохлорид метанона (116 мг, 0,40 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (155 мг, 1,20 ммоль). Полученную смесь нагревали до 140 °С в микроволновой печи и проводили реакцию в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (26,2 мг, выход 15%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 520,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,78 (m, 3H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,65-4,48 (m, 4H), 3,89 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,58-2,52 (m, 2H).

Пример 27. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторимидазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L027)



27.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторимидазин-4-ил)амино)фенил)-

1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L027-1):

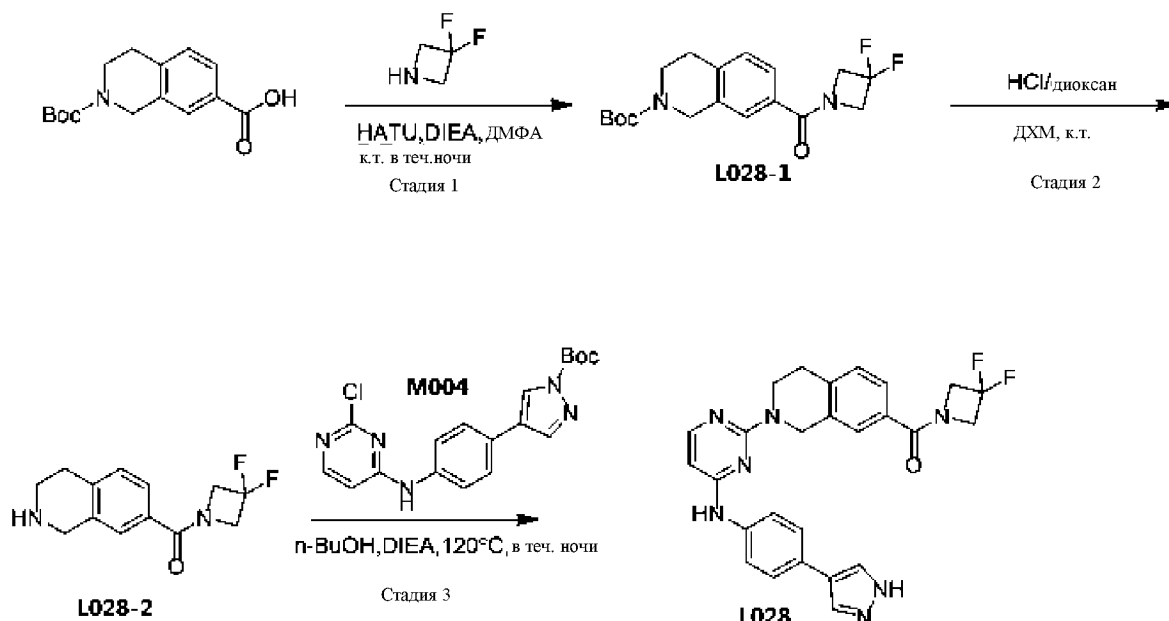
трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (M002) (1,8 г, 6,9 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и последовательно добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (2,3 г, 13,8 ммоль) и DIEA (3,6 г, 27,6 ммоль). Смесь перемешивали и подвергали реакции при 40 °C в течение 2 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество коричневого цвета (2,3 г, выход 85,2%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 389,9.

27.2 Получение соединения (6-(4-((4-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L027):

трет-Бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (1,6 г, 12,3 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (16 мл) и к полученной системе добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона гидрохлорид (784 мг, 3,1 ммоль) и DIEA (1,2 г, 3,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (20 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20/1) и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (600 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 508,7.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,90 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,56 (s, 4H), 3,92 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,55 (t, J = 5,2 Гц, 2H).

Пример 28. Получение соединения (2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L028)



28.1 Получение соединения *трет*-бутил-7-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (L028-1)

2-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновую кислоту (300 мг, 1,08 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и последовательно добавляли 3,3-дифторазетидин (210 мг, 1,62 ммоль), 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (615 мг, 1,62 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (557 мг, 4,32 ммоль). Смесь перемешивали и подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали *трет*-бутил-7-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (350 мг, выход 91,80%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 375,0.

28.2 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)-метанона гидрохлорида (L028-2)

трет-Бутил-7-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (300 мг, 0,85 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к полученной системе добавляли раствор соляной кислоты/диоксана (33%, 1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того, как детектировали завершение реакции,

смесь концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метанона гидрохлорид в виде твердого вещества коричневого цвета (270 мг, неочищенный продукт), и указанный неочищенный продукт сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+$: 253,0.

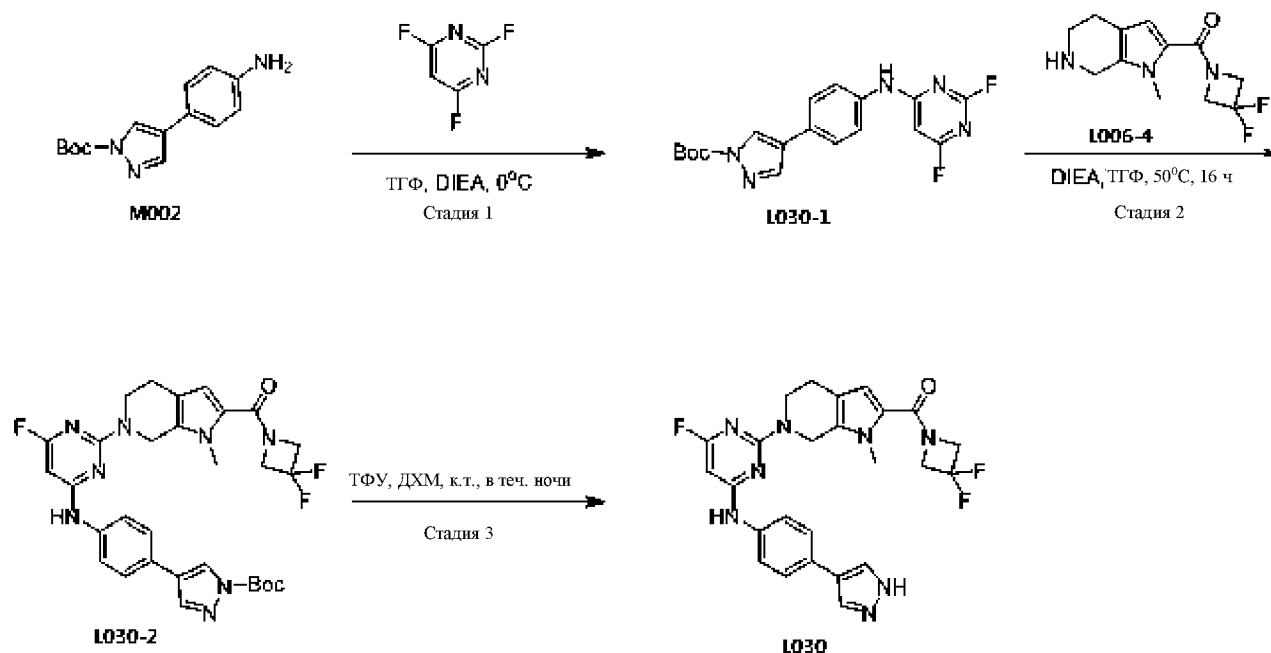
- 5 28.3 Получение соединения (2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L028)

(3, 3-Дифторазетидин-1-ил)(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)метанона гидрохлорид (100 мг, 0,27 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (5 мл) и добавляли *трет*-бутил-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (81 мг, 0,32 ммоль) и *N,N*-

- 10 диизопропилэтиламин (105 мг, 0,81 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре 120 °С. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного
- 15 упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 20:1) и лиофилизировали, в результате чего получали (2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон в виде твердого вещества белого цвета (32,6 мг, выход 24,74%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 488,0.

- 20 ¹H ЯМР (301 МГц, ДМСО) δ 12,84 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,16 – 7,91 (m, 3H), 7,66 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,07 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 5,4 Гц, 2H).

- Пример 30. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L030)
- 25



30.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2,6-дифторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L030-1)

трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (500 мг, 1,93 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл) и последовательно добавляли 2,4,6-трифторпиримидин (258 мг, 1,93 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (747 мг, 5,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали и подвергали реакции в течение ночи при 0°C. После завершения реакции добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (15 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, петролейный эфир:этилацетат = 3:1), в результате чего получали *трет*-бутил-7-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,4-дигидроизохинолин-2 (1*H*)-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (200 мг, выход 27,70%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 374,0.

30.2 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-6-фторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (L030-2)

трет-Бутил-4-(4-(((2,6-дифторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (120 мг, 0,32 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил) гидроклорид метанона (140 мг, 0,48 ммоль) и к полученной системе добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (156 мг, 1,21 ммоль).

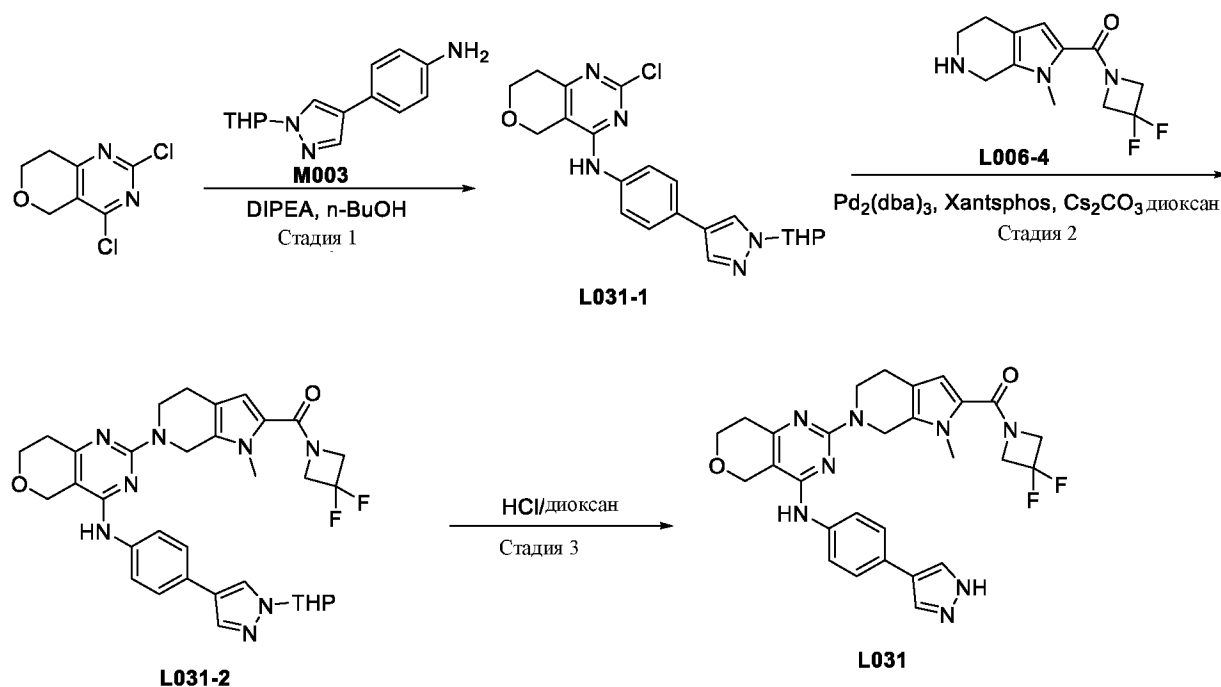
Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После завершения реакции добавляли воду (10 мл), чтобы погасить реакцию, и добавляли этилацетат (10 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол = 20:1) и лиофилизировали, в результате чего получали *трет*-бутил-4-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-6-фторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (130 мг, выход 66,71%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 609,0.

30.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L030)

трет-Бутил-4-(4-((2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-6-фторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (130 мг, 0,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и к полученной системе добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции систему концентрировали путем ротационного упаривания, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии (колонок: -Gemini-C18, 150×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: ACN--H₂O (0,1% FA); градиент: 20-35) и лиофилизировали, в результате чего получали (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон в виде твердого вещества белого цвета (81,9 мг, выход 76,19%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 509,0.

¹H ЯМР (301 МГц, ДМСО) δ 9,58 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,57 (s, 4H), 6,46 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,55 (t, J = 11,6 Гц, 4H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,56 (s, 2H).

Пример 31. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-7,8-дигидро-5*H*-пирроло[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L031)



31.1 Получение соединения 2-хлор-*N*-(4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-7,8-дигидро-5*H*-пиран[4,3-*d*]пиримидин-4-амин (L031-1):

2,4-Дихлор-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин (150 мг, 0,732 ммоль) и 4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилин (178 мг, 0,732 ммоль) растворяли в н-бутаноле (10 мл) последовательно и добавляли DIPEA (189 мг, 1,464 ммоль). Реакционную систему три раза продували с помощью N₂, а затем перемешивали и реагировали при 110 °С в течение 48 часов. После завершения реакции по данным ЖХ/МС реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, и полученный неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА = 3:1-1:3), в результате чего получали твердое вещество цвета дубовой коры (140 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 412,15.

31.2 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-6-(4-((4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-7,8-дигидро-5*H*-пирано[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L031-2):

L031-1 (140 мг, 0,341 ммоль), (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (104 мг, 0,409 ммоль), Pd₂(dba)₃ (31 мг, 0,034 ммоль), Xantphos (39 мг, 0,068 ммоль) и Cs₂CO₃ (222 мг, 0,682 ммоль) каждый взвешивали и добавляли 1,4-диоксан. Реакционную систему продували с помощью N₂ и реагировали в течение ночи при 90 °С. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость охлаждали до комнатной температуры и концентрировали путем ротационного упаривания для удаления 1,4-диоксана. Добавляли H₂O (30 мл) для разбавления, а затем добавляли ЕА (50

мл × 3) для экстракции. Фазы ЕА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH = 20:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (44 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 631,25$.

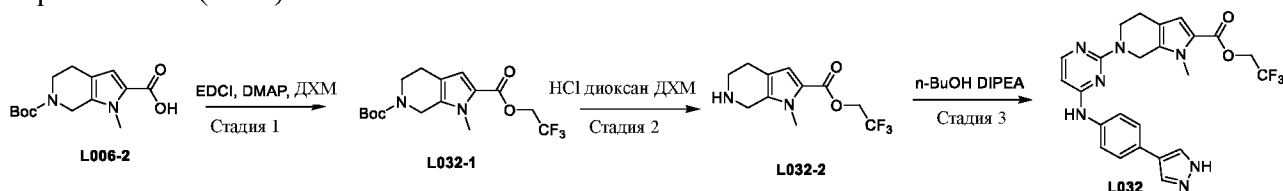
31.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-7,8-дигидро-5*H*-пирроло[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L031):

- 10 L031-2 (39 мг, 0,063 ммоль) и кислую смолу (40 мг) взвешивали и помещали в круглодонную колбу объемом 25 мл и добавляли метанол (8 мл) и 4 М HCl/диоксан (0,4 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС добавляли триэтиламин, чтобы довести pH до 8, и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.
- 15 Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (2,0 мг, чистота 95,573%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 547,25$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 9,4$ Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,56 (d, $J = 10,3$ Гц, 3H), 3,91 (t, $J = 5,5$ Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 2,71 (s, 1H), 2,57 (s, 1H).

20

Пример 32. Получение Соединения 2,2,2-трифторэтил 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L032)



- 25 32.1 Получение соединения 6-*трет*-бутил-2-(2,2,2-трифторэтил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2,6(7*H*)-дикарбоксилата (L032-1)

6-(*трет*-Бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-пиридин-2-карбоновую кислоту (90 мг, 0,32 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (5 мл) и добавляли 2,2,2-трифторэтанол (38 мг, 0,38 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (73 мг, 0,38 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (47 мг, 0,38

30

ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли дихлорметан (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали разбавленной соляной кислотой (1 н.) (5 мл × 2), промывали насыщенным бикарбонатом натрия (5 мл × 2), затем промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20/1), в результате чего получали бесцветную маслянистую жидкость (90 мг, выход 77%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 362,9.

32.2 Получение соединения 2,2,2-трифторэтил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L032-2)

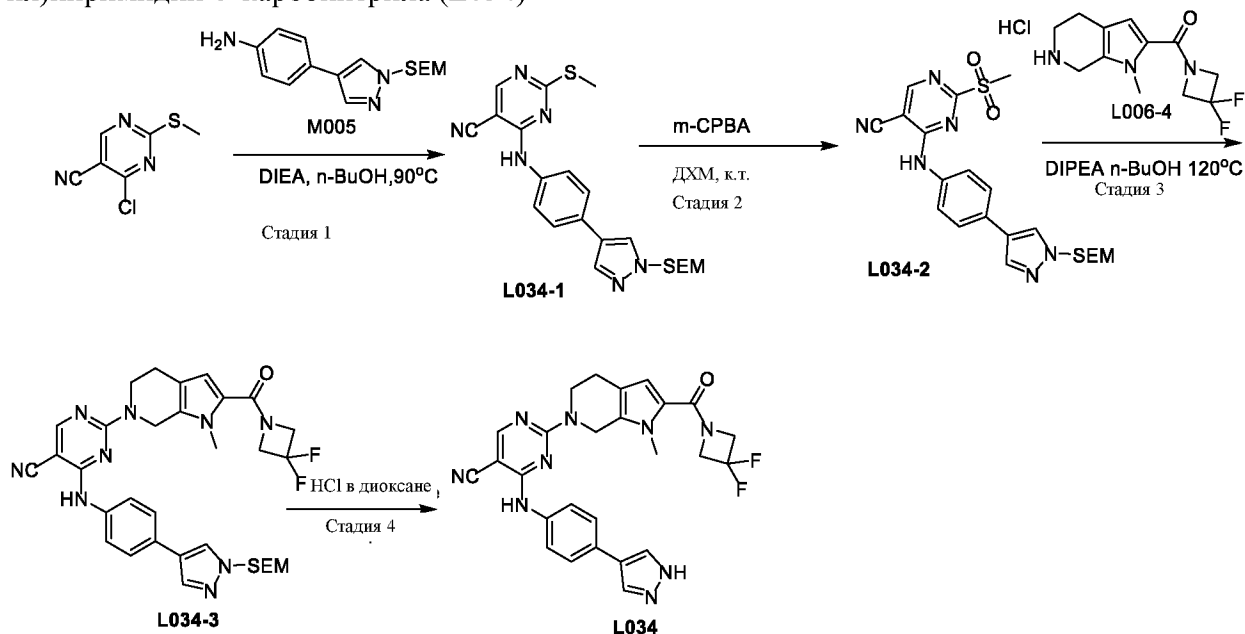
6-*трет*-Бутил-2-(2,2,2-трифторэтил) 1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2,6(7*H*)-дикарбоксилат (90 мг, 0,25 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в диоксане (1 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции смесь концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт в виде твердого вещества светло-желтого цвета (80 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺: 262,8.

32.3 Получение соединения 2,2,2-трифторэтил-6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L032)

2,2,2-Трифторэтил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата гидрохлорид (80 мг, 0,25 ммоль, неочищенный продукт) растворяли в *n*-бутаноле (2 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (97 мг, 0,75 ммоль) и *N*-(4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амин (94 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (47,9 мг, выход после двух стадий 38%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 497,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,54 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,96 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 7,72-7,60 (m, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,34 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,95-4,82 (m, 4H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,72-2,63 (m, 2H).

Пример 34. Получение соединения 4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6(7*H*)-ил)пиримидин-5-карбонитрила (L034)



34.1 Получение соединения 2-(метилтио)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (L034-1)

4-Хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбонитрил (300 мг, 1,62 ммоль) растворяли в н-бутаноле (4 мл) и добавляли 4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-анилин (468 мг, 1,62 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (418 мг, 3,24 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением твердого вещества белого цвета (540 мг, выход 76%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 438,9.

10

15

На этой стадии для получения 4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилина (M005) сделана ссылка на способ получения L038-1, описанный в Примере 38

20

ниже.

34.2 Получение соединения 2-(метилсульфонил)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)-

метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (L034-2)

2-(Метилтио)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (200 мг, 0,46 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (5 мл) и добавляли *m*-хлорпероксибензойную кислоту (280 мг, 1,38 ммоль).

- 5 Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл), чтобы погасить реакцию и дать pH водной фазы составить около 10, и добавляли дихлорметан (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток
- 10 разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением твердого вещества белого цвета (110 мг, выход 51%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 471,2.

34.3 Получение соединения 2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6 (7*H*)-ил)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрила (L034-3)

- 15 2-(Метилсульфонил)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (110 мг, 0,23 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (3 мл) и добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона гидрохлорид (80 мг, 0,28 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (89 мг, 0,69 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 120 °C в течение 4 ч в атмосфере
- 20 азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали желтое твердое вещество. (100 мг, 65% выход). ЖХ-
- 25 МС [M+H]⁺: 645,8.

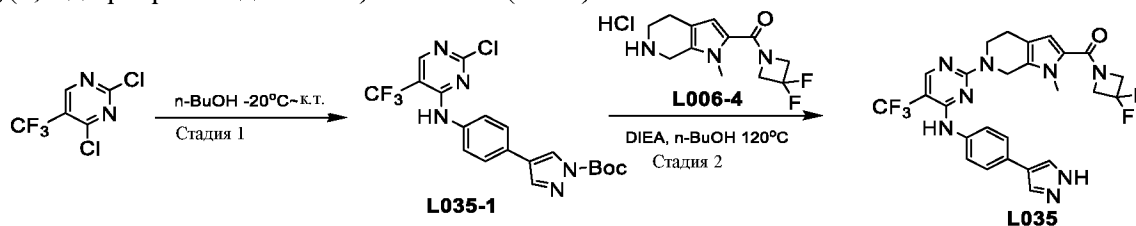
34.4 Получение соединения 4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6(7*H*)-ил)пиримидин-5-карбонитрила (L034)

- 2-(2-(3,3-Дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6 (7*H*)-ил)-4-((4-(1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-5-карбонитрил (100 мг, 0,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (1 мл). Полученную смесь
- 30

подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли дихлорметан (5 мл × 2) для экстракции. РН водной фазы доводили до примерно 10 с помощью гидроксида натрия (2 н.) и подвергали экстракции дихлорметаном (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (43 мг, выход 55%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 515,8.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 9,01 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,60 – 7,49 (m, 4H), 6,39 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,50 (t, J = 12,5 Гц, 4H), 3,99 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,56 (t, J = 5,6 Гц, 2H).

Пример 35. Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L035)



35.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L035-1)

2,4-Дихлор-5-(трифторметил)пиримидин (100 мг, 0,46 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (2 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (118 мг, 0,92 ммоль). Смесь охлаждали до -20°C в атмосфере азота и к реакционной жидкости медленно добавляли *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (143 мг, 0,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч., нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 5 ч. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 8/1) с получением твердого вещества белого цвета (120 мг, содержащие изомеры). ЖХ-МС [M+H]⁺: 439,8.

35.2 Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-

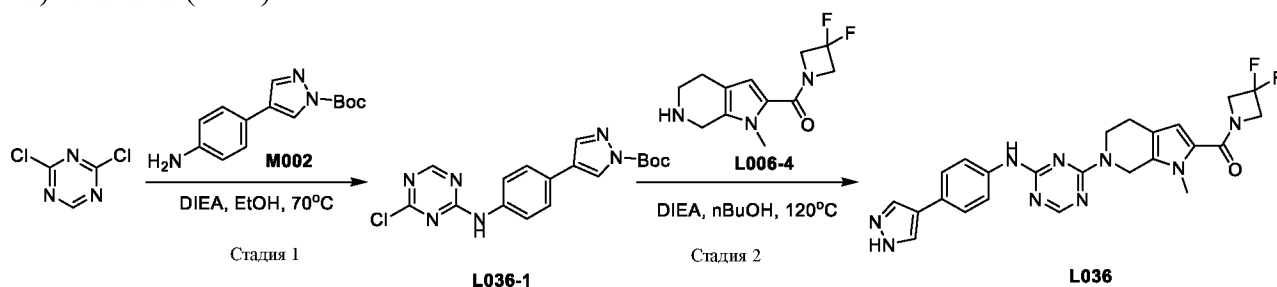
(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L035)

трет-Бутил-4-(4-((2-хлор-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-

карбоксилат (содержащий изомеры) (120 мг, 0,27 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (2 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (106 мг, 0,82 ммоль) и (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанонкарбонат (94 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (30,2 мг, выход после двух стадий 20%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 558,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12.93 (s, 1H), 8.61 (d, J = 29.9 Гц, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Гц, 2H), 7.51 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.90-4.65 (m, 2H), 4.60-4.42 (m, 4H), 4.12-3.80 (m, 2H), 3.76 – 3.50 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 2H).

Пример 36. Получение соединения (6-(4-(((4-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L036)



36.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-(((4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L036-1):

2,4-Дихлор-1,3,5-триазин (120 мг, 0,80 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (219 мг, 0,84 ммоль) добавляли к этанолу (3 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (517 мг, 4,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 5 ч. После завершения реакции, детектированной с помощью жидкостной хроматографии, проводили фильтрацию на всасывании, в результате чего получали *трет*-

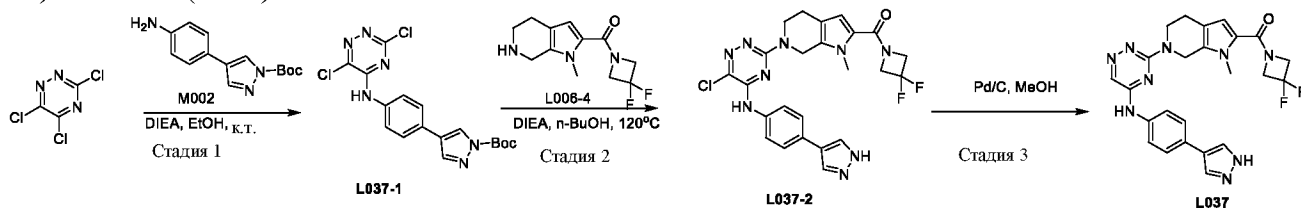
бутил-4-(4-(((4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (100 мг, выход 31,43%). МС (M+H)⁺ = 372,7.

36.2 Получение соединения (6-(4-(((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L036):

К н-бутанолу (2 мл) добавляли трет-бутил-4-(4-(((4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино) фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (50 мг, 0,13 ммоль) и 3,3-дифтор-1-((1-метил-4 *H*, 5 *H*, 6 *H*, 7 *H*-пирроло (2,3-*c*) пиридин-2-ил) карбонил) азетидин (34 мг, 0,13 ммоль) и добавляли диизопропилэтиламин (86 мг, 0,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 5 ч. После завершения реакции по данным жидкостной хроматографии смесь подвергали препаративной хроматографии, в результате которой получали (6-(4-(((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон в виде твердого вещества белого цвета (24,2 мг, выход 36,55%). МС (M+H)⁺ = 492,2.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 – 7,67 (m, J = 8,6 Гц, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,03 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,82 – 3,71 (m, J = 14,8 Гц, 3H), 2,63 – 2,56 (m, 2H).

Пример 37. Получение соединения (6-(5-(((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L037)



37.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-(((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L037-1):

3,5,6-Трихлор-1,2,4-триазин (205 мг, 1,4 ммоль) и трет-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (353 мг, 1,4 ммоль) добавляли к этанолу (5 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (350 мг, 2,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, детектированной с помощью жидкостной хроматографии, смесь концентрировали с получением *трет*-бутил-4-(4-(((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (600 мг, неочищенный

продукт). МС $(M+H)^+ = 406,8$.

37.2 Получение соединения (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L037-2):

- 5 *трет*-Бутил-4-(4-(((3,6-дихлор-1,2,4-триазин-5-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (400 мг, 0,98 ммоль) и 3,3-дифтор-1-((1-метил-4*H*,5*H*,6*H*,7*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)карбонил)азетидин (286 мг, 0,98 ммоль) добавляли к *n*-бутанолу (10 мл) и добавляли диизопропилэтиламин (633 мг, 4,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. После завершения реакции, детектированной с помощью жидкостной
- 10 хроматографии, часть смеси подвергали препаративной хроматографии, в результате которой получали (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон в виде твердого вещества белого цвета (127,7 мг). МС $(M+H)^+ = 526,0$.

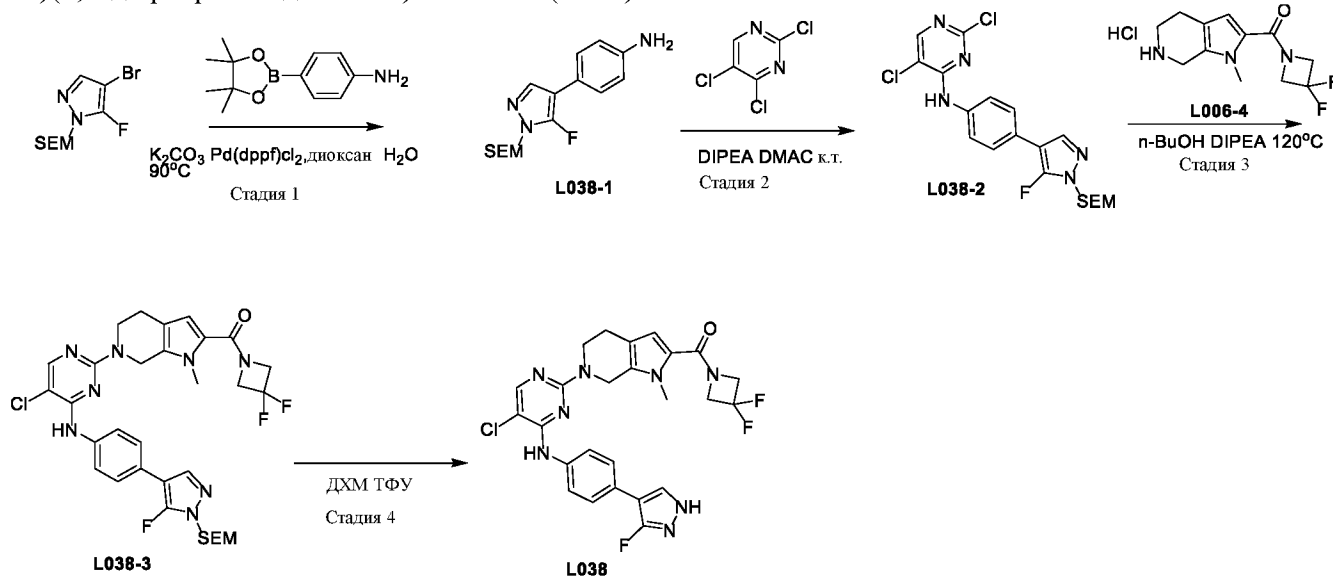
- 37.3 Получение соединения (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L037):
- 15 (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил) (3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (продукт вышеуказанной стадии) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли палладий на угле (50 мг).

- 20 Смесь перемешивали гомогенно, и затем добавляли триэтиламин (1 мл). Обеспечивали водородный баллон, и реакционную систему продували водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. После того, как детектировали завершение реакции, проводили фильтрацию с всасыванием, и фильтрат концентрировали. Остаток подвергали препаративной хроматографии с получением (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона в виде твердого вещества белого цвета (36,6 мг). МС $(M+H)^+ = 491,8$.
- 25

- ¹HNMR (400 МГц,) δ 12,88 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,22 – 7,87 (m, 3H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,57 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,60 (t, J = 5,4 Гц, 2H).
- 30

Пример 38. Получение соединения (6-(5-хлор-4-((4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-

ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L038)



38.1 Получение соединения 4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-анилина (L038-1):

4-Бром-5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол (500 мг, 1,70 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) и добавляли 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (446 мг, 2,04 ммоль), карбонат калия (73 мг, 0,38 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (124 мг, 0,17 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере азота, а затем фильтровали. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1) с получением твердого вещества белого цвета (300 мг, выход 57%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 307,8.

38.2 Получение соединения 2,5-дихлор-*N*-(4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин (L038-2):

4-(5-Фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-анилин (70 мг, 0,23 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и добавляли 2,4,5-трихлорпиримидин (63 мг, 0,34 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (89 мг, 0,69 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (90 мг, выход 86%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 453,8.

38.3 Получение соединения (6-(5-хлор-4-((4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)-метанона (L038-3):

2,5-Дихлор-*N*-(4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-фенил)-пиримидин-4-амин (90 мг, 0,19 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (2 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (73 мг, 0,57 ммоль) и (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-пиридин-2-ил)-гидрохлорид метанона (66 мг, 0,23 ммоль).
Полученную смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток
разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением
твердого вещества белого цвета (110 мг, выход 86%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 672,8.

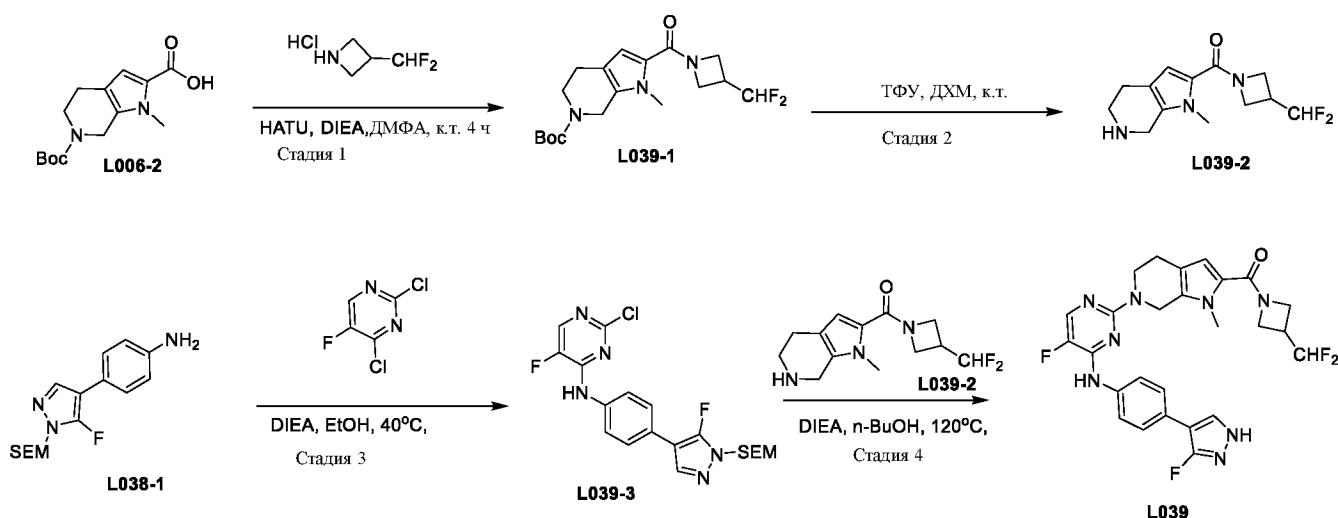
38.4 Получение соединения (6-(5-хлор-4-((4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L038):

(6-(5-Хлор-4-((4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-фенил)амино)-пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)-метанон (110 мг, 0,16 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (3 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) к реакционной жидкости. Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли дихлорметан (5 мл × 2) для экстракции. РН водной фазы доводили примерно до 10 с помощью водного раствора гидроксида натрия (2 н.) и подвергали экстракции дихлорметаном (5 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали
препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (45,3 мг, выход 52%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 542,8.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71

(d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,68-4,48 (s, 4H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,55-2,53 (m, 2H).

Пример 39. Получение соединения (3-(диформетил)азетидин-1-ил)(6-(5-фтор-4-((4-(3-фтор-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)метанона (L039)



39.1 Получение соединения *трет*-бутил-2-(3-(диформетил) азетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6(7H)-карбоксилата (L039-1):

6-(*трет*-Бутоксикарбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-

карбоновую кислоту (300 мг, 1,07 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (5

мл) и добавляли 3-(диформетил)азетидина гидрохлорид (183 мг, 1,28 ммоль), 2-(7-

азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (487 мг, 1,28 ммоль) и *N,N*-

диизопропилэтиламин (414 мг, 3,21 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (10 мл) для разбавления и

добавляли этилацетат (10 мл $\times$ 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали бесцветную

маслянистую жидкость (280 мг, выход 71%). ЖХ-МС $[M+H]^+$: 369,9.

39.2 Получение соединения (3-(диформетил)азетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)метанона (L039-2):

трет-Бутил-2-(3-(диформетил)азетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-пирроло[2,3-

с]пиридин-6(7H)-карбоксилат (280 мг, 0,75 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (6

мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли дихлорметан (10 мл × 2) для экстракции. РН водной фазы доводили примерно до 10 с помощью водного раствора гидроксида натрия (2 н.) и подвергали экстракции дихлорметаном (10 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (160 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺: 269,8.

39.3 Получение соединения 2-хлор-5-фтор-*N*-(4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин (L039-3):

4-(5-Фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)-анилин (80 мг, 0,26 ммоль) растворяли в абсолютном этаноле (3 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (100 мг, 0,78 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (86 мг, 0,52 ммоль). Полученную смесь нагревали до 40°C и проводили реакцию в течение 2 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1) с получением твердого вещества белого цвета (100 мг, выход 88%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 438,2.

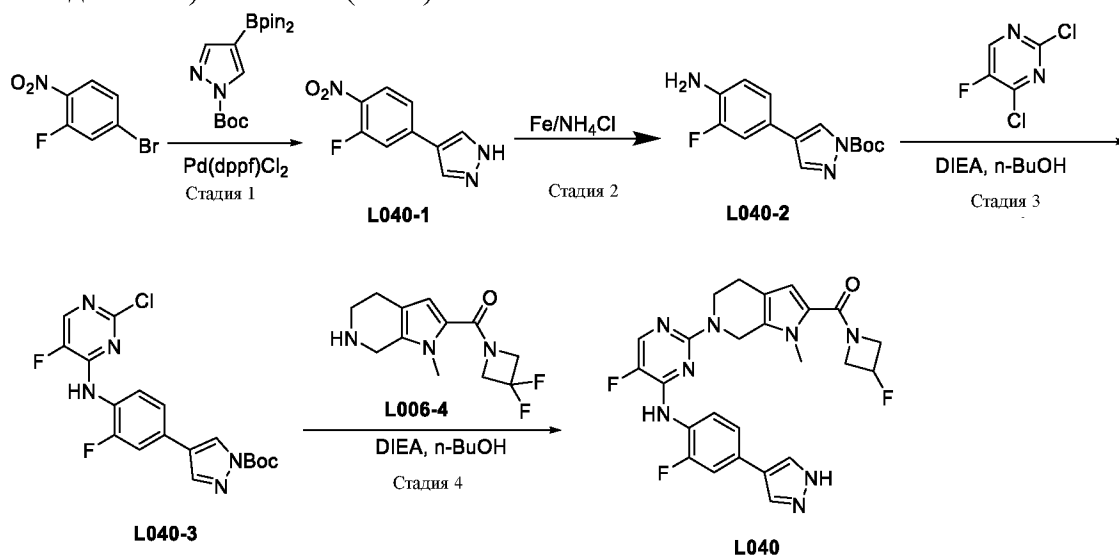
39.4 Получение соединения (3-(дифторметил)азетидин-1-ил)(6-(5-фтор-4-((4-(3-фтор-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L039):

2-Хлор-5-фтор-*N*-(4-(5-фтор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин (100 мг, 0,22 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (3 мл) и к реакционной жидкости добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (85 мг, 0,66 ммоль) и (3-(дифторметил)-азетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (71 мг, 0,26 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (10 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (10 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (10,9 мг, выход 10%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 541,2.

ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,51 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,10 (t, J = 2,0 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,7 Гц,

1H), 7,75 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,44 (d, J = 4,4 Гц, 0,25 Гц), 6,33 (s, 1H), 6,29 (d, J = 4,3 Гц, 0,5 Гц), 6,15 (d, J = 4,4 Гц, 0,25 Гц), 4,68 (s, 2H), 4,35 – 4,00 (m, 4H), 3,87 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,53 – 2,46 (m, 2H).

- 5 Пример 40. Получение соединения (6-(5-фтор-4-((2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)-фенил)амино)-пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил)-(3-фторазетидин-1-ил)-метанона (L040)



40.1 Получение соединения 4-(3-фтор-4-нитрофенил)-1H-пиразола (L040-1):

- 10 4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (4,0 г, 18,18 ммоль), *трет*-бутил-(4-(4,4,5-триметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-1-ил)карбоксилат (8,02 г, 27,27 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (1,99 г, 2,732 ммоль) и K₂CO₃ (7,54 г, 54,55 ммоль) каждый взвешивали и добавляли 1,4-диоксан (90 мл) и воду (9 мл). Реакционную систему продували азотом, нагревали до 100 °С и проводили реакцию в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ТСХ реакционную жидкость
- 15 охлаждали, фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания для удаления растворителя, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20/1-3/1), в результате чего получали твердый порошок желтого цвета (2,3 г).

40.2 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-амино-3-фторфенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L040-2):

- 20 L040-1 (500 мг, 2,41 ммоль) и Pd/C (150 мг) взвешивали и добавляли к метанолу (5 мл). Реакционную систему продували водородом, нагревали до 40 °С и проводили реакцию в течение 2 ч. После завершения реакции, детектированной ЖХМС, смесь фильтровали и концентрировали путем ротационного упаривания с удалением растворителя с получением маслянистой жидкости желтого цвета (320 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 278,30.

40.3 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-3-фторфенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L040-3):

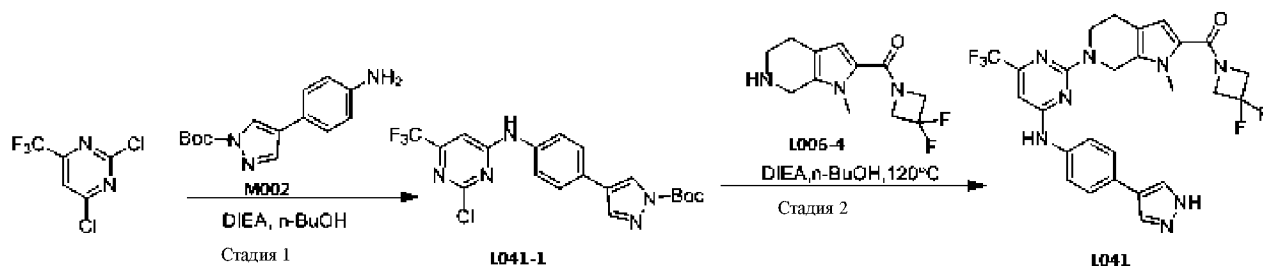
2,4-Дихлор-5-фторпиримидин (390 мг, 2,37 ммоль) и L040-2 (540 мг, 1,95 ммоль) взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана, а затем добавляли *n*-бутанол для растворения, после чего добавляли DIEA (1,01 г, 7,8 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120 °С и проводили реакцию в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 20/1-5/1) и дополнительно очищали с помощью тонкослойной хроматографии (чистый ДХМ), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (70 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 308,04$.

40.4 Получение соединения (6-(5-фтор-4-((2-фтор-4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанона (L040):

L040-3 (70 мг, 0,23 ммоль) и (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (70 мг, 0,27 ммоль) взвешивали и помещали в запечатанную пробирку вместимостью 35 мл и добавляли *n*-бутанол (2 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (119 мг, 0,92 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при 120 °С. После завершения реакции по данным ЖХ/МС смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ, используя систему H₂O/ACN, и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (7,2 мг, чистота 95,736%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 527,10$.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,97 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,2 Гц, 1H), 8,31 (d, *J* = 0,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, *J* = 12,8, 1,8 Гц, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Гц, 1H), 6,79 (dd, *J* = 9,5, 8,3 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,54 (t, *J* = 11,8 Гц, 4H), 4,06 (t, *J* = 5,3 Гц, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,60 (t, *J* = 5,3 Гц, 2H), 2,05 (s, 1H).

Пример 41. Получение Соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L041)



41.1 Получение соединения *tert*-бутил-4-(4-((2-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L041-1):

2,4-Дихлор-6-трифторметилпиримидин (100 мг, 0,46 ммоль) и *tert*-бутил-4-(4-аминофенил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (119,52 мг, 0,46 ммоль) каждый взвешивали и помещали во флакон для образца объемом 5 мл и добавляли *n*-бутанол (1 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (297,8 мг, 1,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (233 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 440,10.

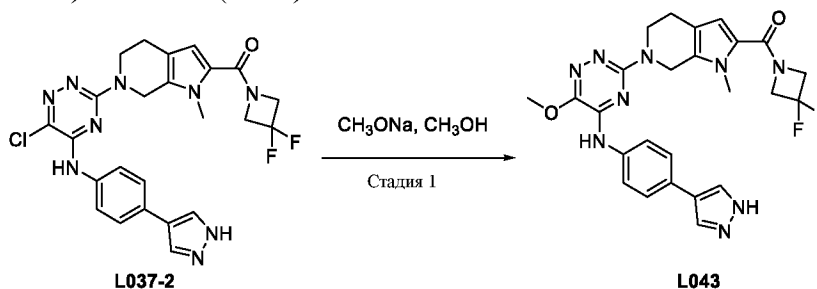
41.2 Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторацетидин-1-ил)метанона (L041):

L041-1 (200 мг, 0,454 ммоль) и (3,3-дифторацетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (116 мг, 0,454 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл колбу формы баклажана и добавляли *n*-бутанол (5 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (294 мг, 2,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (56,1 мг, чистота 96,192%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 559,15.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,86 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,33 – 7,81 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 28,2, 8,0 Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,01 (t, *J* = 5,0 Гц, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,59 (s, 1H).

Пример 43. Получение соединения (6-(5-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-метокси-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-

дифторазетидин-1-ил)метанона (L043)

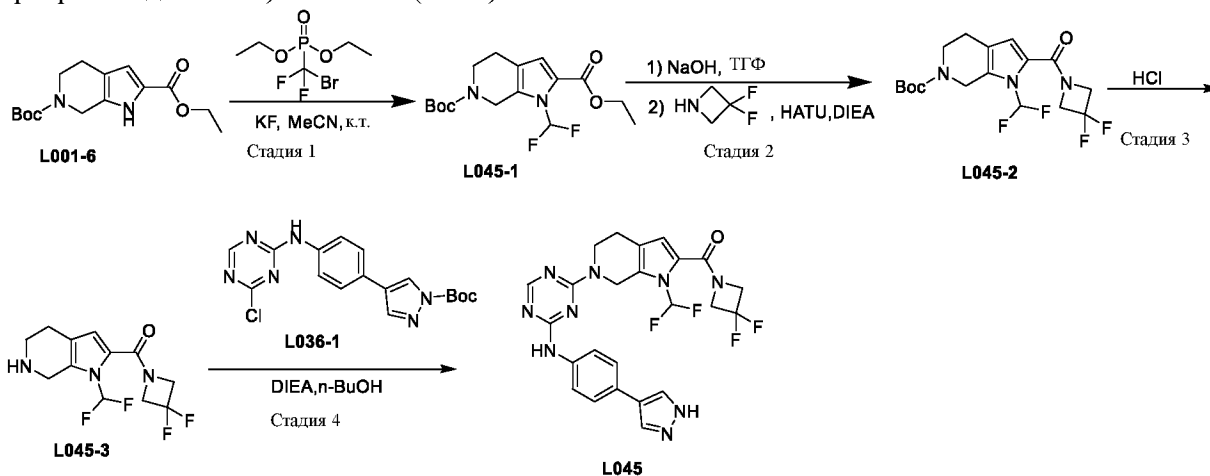


(6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-хлор-1,2,4-триазин-3-ил)-1-метил-4,5,6,7-

- 5 тетрагидро-1*H*-пирроло(2,3-*c*)пиридин-2-ил) (3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (300 мг, 0,570 ммоль) взвешивали и помещали в запечатанную пробирку вместимостью 35 мл и добавляли метанол (10 мл) для растворения, после чего добавляли метоксид натрия (308 мг, 5,703 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при 100 °С в течение 11 ч. После завершения реакции по данным ЖХ/МС смесь концентрировали при пониженном давлении с получением
- 10 неочищенного продукта. Неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ, используя систему H₂O/ACN, и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (15,0 мг, чистота 97,816%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 522,20.

- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 9,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,84 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,63 (dd, J = 8,6, 1,7 Гц, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,56 (t, J = 11,8 Гц, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,89
- 15 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,58 (s, 2H).

Пример 45. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-(дифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L045)



- 20 45.1 Получение соединения 6-(*трет*-бутил)-2-этил-1-(дифторметил)-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2,6-дикарбоновой кислоты (L045-1):

6-(*трет*-Бутил)-2-этил-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2,6-дикарбоновую кислоту (2,0 г, 6,8 ммоль) и диэтилбромфторметилфосфонат (2,7 г, 10,2 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 100 мл и добавляли ацетонитрил (20 мл) для растворения с последующим добавлением KF (1,2 г, 20,4 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ реакцию останавливали, и полученную смесь фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 10: 1-4:1), в результате чего получали твердое вещество почти белого цвета (800 мг). ЖХ-МС: $[2M+H]^+$ = 689,30.

45.2 Получение соединения *трет*-бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-(дифторметил)-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (L045-2):

L045-1 (720 мг, 2,0 ммоль) взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и добавляли ТГФ (20 мл) и воду (4 мл) для растворения, затем добавляли NaOH твердое вещество (0,4 г, 10 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС pH доводили до 5-6 с помощью уксусной кислоты на ледяной бане. Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали продукт. Продукт растворяли путем добавления ДХМ (20 мл), после чего добавляли DIEA (1 мл, 6,0 ммоль), NATU (1,5 г, 4,0 ммоль) и 3,3-дифторазетидин (389 мг, 3,0 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После того, как исходный материал полностью прореагировал по данным ЖХМС, реакцию останавливали, и полученную смесь фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 4:1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (900 мг).

ЖХ-МС: $[M+H-56]^+$ = 336,05.

45.3 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-(дифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L045-3):

L045-2 (900 мг, 2,3 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана вместимостью 50 мл и добавляли метанол (20 мл) для растворения, после чего добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (20 мл, 4 М). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в

течение 5 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС, смесь концентрировали путем ротационного упаривания, чтобы удалить растворитель, и HCl удаляли, используя ДХМ, в результате чего получали гидрохлорид L045-3 в виде твердого вещества желтого цвета (700 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 292,05$.

- 5 45.4 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-(дифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L045):

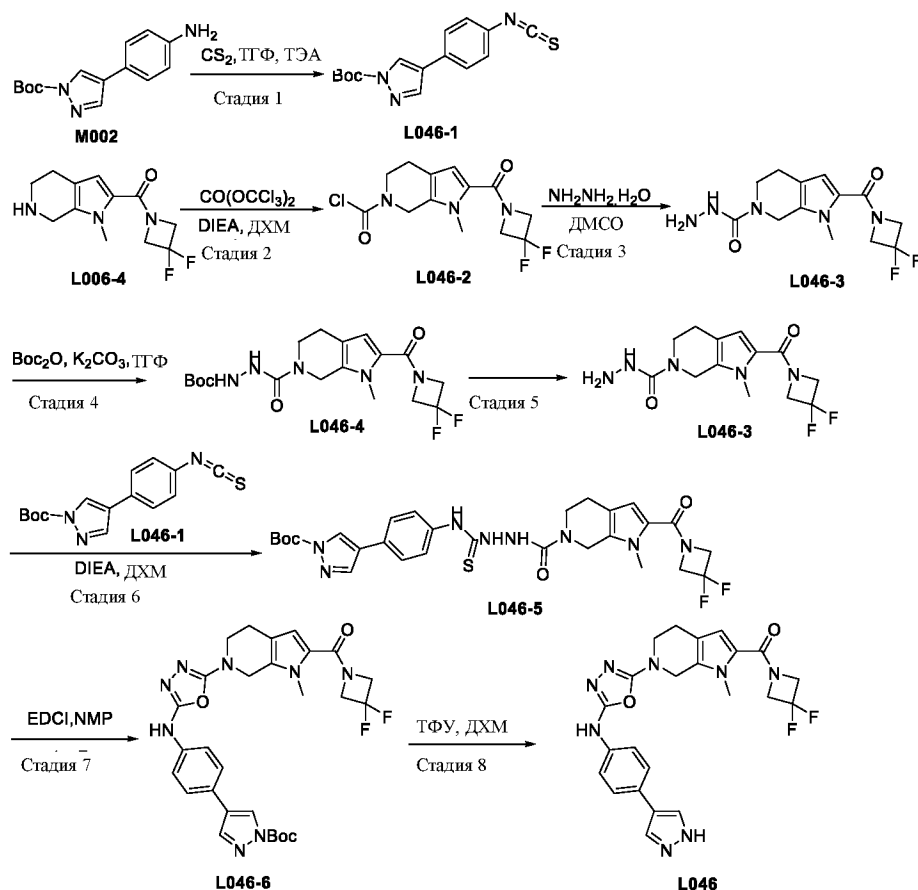
трет-Бутил-4-(4-(((4-хлор-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (100 мг, 0,268 ммоль) и L045-03 (78 мг, 0,268 ммоль) каждый взвешивали и помещали в колбу

- 10 формы баклажана емкостью 25 мл, и добавляли *n*-бутанол (2 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (173 мг, 1,34 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт
- 15 подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (70,4 мг, чистота 98,524%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 528,15$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,84 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,40 – 7,74 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 31,2, 7,6 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,06 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,60 (s, 1H).

20

Пример 46. Получение соединения (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L046)



46.1 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-изотиоцианатофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L046-1)

трет-Бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (M002) (520 мг, 2,005 ммоль)

- 5 взвешивали, и добавляли тетрагидрофуран (10 мл) для растворения, затем добавляли CS_2 (1,522 г, 20,050 ммоль) и NaN (200 мг, 5,013 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при 50 °C. После того, как исходное вещество полностью прореагировало по данным ЖХМС, к полученной реакционной системе добавляли Boc_2O (437 мг, 2,005 ммоль) и DMAP (25 мг, 0,205 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной
- 10 температуре в течение 5 ч. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, добавляли соответствующее количество воды для разбавления, и добавляли EA (50 мл $\times$ 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на
- 15 силикагеле (ПЭ:ЭА = 8:1), в результате чего получали *трет*-бутил-4-(4-изотиоцианатофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат в виде твердого вещества светло-желтого цвета (650 мг). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302,05$.

46.2 Получение соединения 2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-

6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбонилхлорида (L046-2)

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-

ил)метанон (500 мг, 1,961 ммоль) и DIEA (2,529 г, 19,610 ммоль) взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и добавляли ДХМ (10 мл) для растворения. Смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 10 мин. В ледяной бане по каплям добавляли раствор твердого трифосгена (1,741 г, 5,883 ммоль) в ДХМ, и после того, как добавление по каплям было завершено, полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, добавляли

воду для разбавления, и добавляли ДХМ (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали масло цвета дубовой коры (1 г, неочищенный продукт).

ЖХ-МС $[M+H]^+ = 318,00$.

46.3 Приготовление раствора в ДМСО соединения 2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбогидразида (L046-3)

L046-2 (1,0 г, 3,147 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана объемом 50 мл и добавляли ДМСО (10 мл) для растворения с последующим медленным добавлением по каплям гидразингидрата (1,6 г, 31,474 ммоль) в ледяной бане. После того, как добавление по каплям было завершено, проводили реакцию смеси в течение ночи при комнатной температуре. После того, как детектировали завершение реакции с помощью ЖХМС,

получали раствор ДМСО L046-3 (10 мл), который был светло-желтого цвета. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 314,10$.

46.4 Получение соединения *трет*-бутил-2-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбонил)-гидразин-1-карбоксилата (L046-4)

К раствору ДМСО (10 мл), полученному на предыдущей стадии, добавляли воду (10 мл), ТГФ (10 мл), K_2CO_3 (2 г) и Woc_2O (5 мл), и полученную смесь подвергали взаимодействию в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, добавляли соответствующее количество воды для разбавления, и добавляли ЕА (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:2), в результате чего получали почти-белое твердое

вещество (380 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 414,20$.

46.5 Получение соединения 2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-карбогидразида (L046-3)

L046-4 (380 мг, 0,921 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 50 мл и добавляли ДХМ (4 мл) для растворения с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (2 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали масло светло-желтого цвета (380 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 314,15$.

46.6 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-карбонил) гидразин-1-тиоамино)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L046-5)

L046-3 (300 мг, 0,958 ммоль, неочищенный продукт) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 50 мл и добавляли DIEA (248 мг, 1,916 ммоль), после чего добавляли дихлорметан (10 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем по каплям добавляли раствор L046-1 (288 мг, 0,958 ммоль) в дихлорметане. После того, как добавление по каплям было завершено, проводили реакцию смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 1: 1-1:3), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (360 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 615,15$.

46.7 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((5-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-

ил)амино)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L046-6)

L046-5 (360 мг, 0,586 ммоль) взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и добавляли EDCI (1,122 г, 5,856 ммоль), после чего добавляли NMP (20 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 5 ч. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, добавляли соответствующее количество воды для разбавления, и добавляли ЕА (50 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с

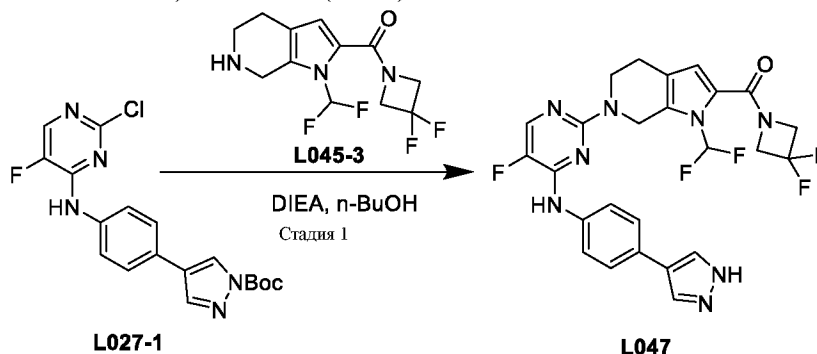
помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20: 1-10:1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (280 мг).

46.8 Получение соединения (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L046)

L046-6 (260 мг, 0,448 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 50 мл и добавляли ДХМ (16 мл) для растворения, после чего добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Добавляли воду для разбавления остатка, доводили pH до 9 с помощью насыщенного NaHCO₃ и добавляли ЕА (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу собирали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (28,0 мг, чистота 98,641%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 481,15.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 10,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6,47 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,59 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 2,62 (t, *J* = 5,5 Гц, 1H).

Пример 47. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-(дифторметил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L047)



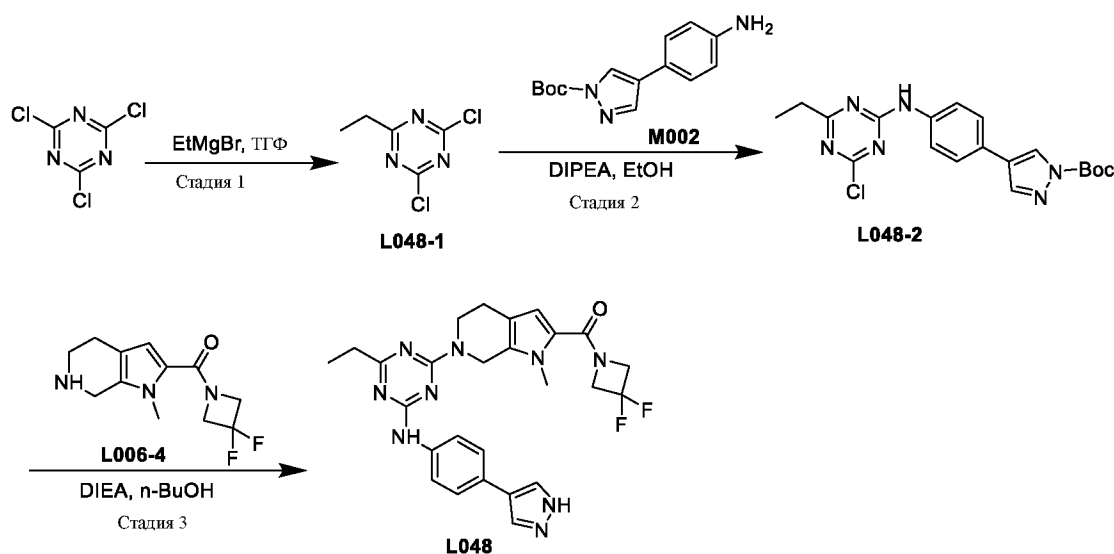
трет-Бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат

(190 мг, 0,49 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 50 мл, и добавляли *n*-BuOH (10 мл) для растворения, с последующим добавлением DIEA (0,40 мл, 2,45 ммоль) и гидрохлорида L045-3 (192 мг, 0,59 ммоль). Полученную смесь подвергали реакции

при 120 °С в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ реакцию останавливали. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Добавляли воду (50 мл × 3) для промывки, а затем добавляли ЕА (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу собирали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (38,0 мг, чистота 98,251%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 545,15$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,36 (s, 0H), 8,21 (s, 1H), 8,04 (t, $J = 13,2$ Гц, 3H), 7,75 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,62 (s, 4H), 3,94 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 2,58 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H).

Пример 48. Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-этил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L048)



48.1. Получение соединения 2,4-дихлор-6-этил-1,3,5-триазина (L048-1):

2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин (1,84 г, 10,0 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), и полученную смесь затем охлаждали до -10 °С в бане сухой лед/ацетонитрил с последующим добавлением по каплям раствора этилмагния бромид (11,0 ммоль). После того, как добавление было завершено, полученную смесь подвергали реакции при низкой температуре в течение 0,5 ч, а затем ее естественным образом нагревали до комнатной температуры. Затем добавляли хлорид аммония, чтобы погасить реакцию, и добавляли систему ЭА/вода для экстракции. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали путем

ротационного упаривания, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (1,4 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 178,00$.

48.2 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((4-хлор-6-этил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L048-2):

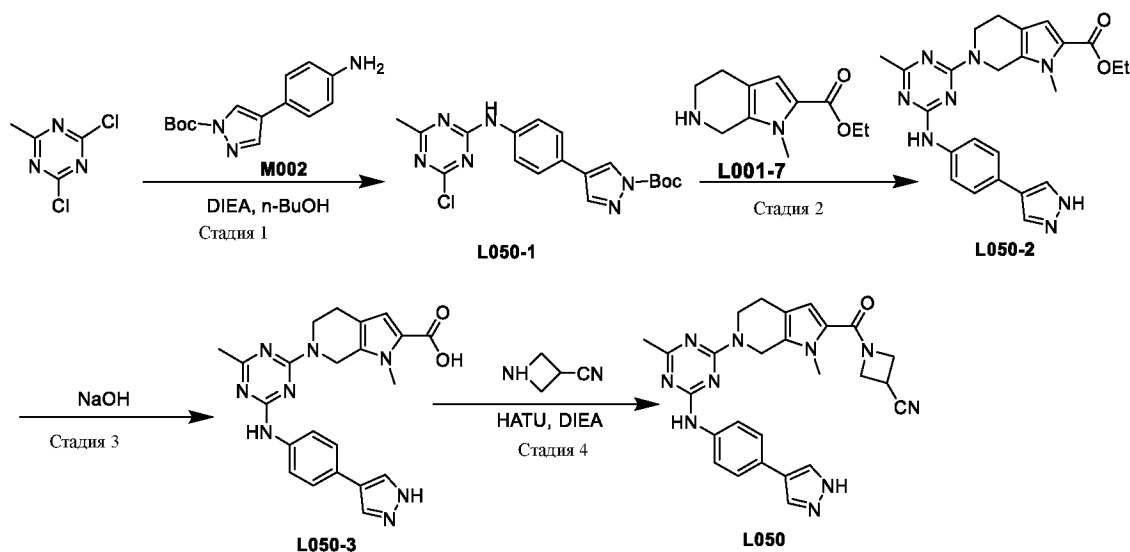
- 5 2,4-Дихлор-6-этил-1,3,5-триазин (534 мг, 3,0 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (932 мг, 3,6 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и добавляли этанол (30 мл) для растворения, затем добавляли DIEA (1,5 мл, 9,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C. После завершения реакции по данным ТСХ реакцию останавливали. Реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали системой ЭА/вода, и полученный неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 4:1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (1,4 г). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 401,10$.

- 48.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-этил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L048):

- L048-2 (400,87 мг, 1 ммоль) и (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (255,27 мг, 1 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл одногорлую колбу и добавляли *n*-бутанол (5 мл) для растворения, а затем добавляли DIEA (646,2 мг, 5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/ H_2O . Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (135 мг, чистота 97,309%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 520,20$.

- 25 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,87 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,86 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 4,56 (t, $J = 11,3$ Гц, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,77 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 2,64 – 2,52 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Гц, 2H).

- Пример 50. Получение Соединения 1-(6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонил)азетидин-3-карбонитрила (L050)



50.1. Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((4-хлор-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L050-1)

2,4-Дихлор-6-метил-1,3,5-триазин (150 мг, 0,915 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (237 мг, 0,915 ммоль) взвешивали и помещали в 25 мл одnogорлую колбу и добавляли н-бутанол (5 мл) для растворения, а затем добавляли DIEA (591 мг, 4,573 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (350 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 387,10.

50.2 Получение соединения этил-6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L050-2)

L050-1 (300 мг, 0,776 ммоль) и этил-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (162 мг, 0,776 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл одnogорлую колбу и добавляли н-бутанол (5 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (502 мг, 3,88 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 130 °С в течение 6 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (1,46 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 459,20.

50.3 Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L050-3)

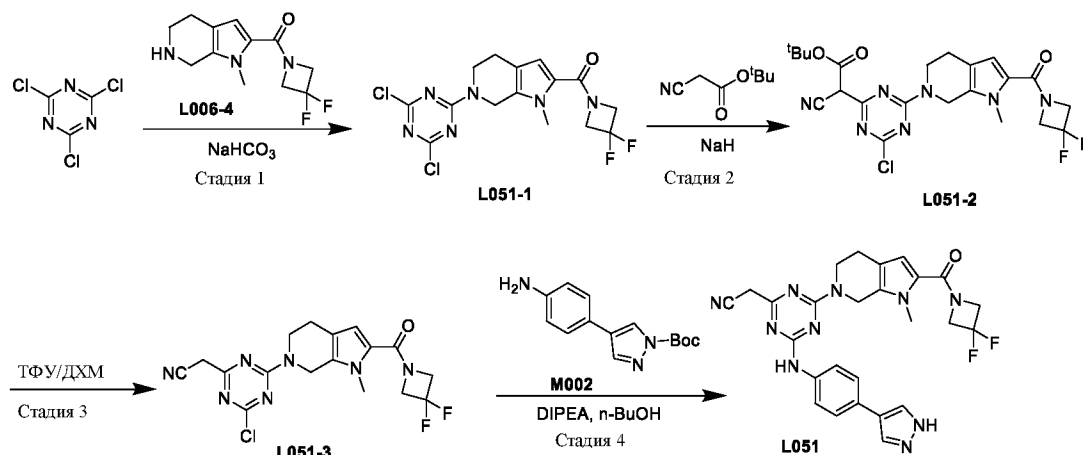
L050-2 (1,36 г, 2,966 ммоль), NaOH (356 мг, 8,898 ммоль) и MeOH/H₂O (12 мл/3 мл) каждый взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана. Смесь перемешивали при 55°C в течение 12 часов. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/H₂O. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (600 г, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 387,15.

50.4 Получение соединения 1-(6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-метил-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонил)азетидин-3-карбонитрила (L050)

10 L050-3 (200 мг, 0,465 ммоль), гидрохлорид 3-ацетонитрила и циклобутиламина (83 мг, 0,697 ммоль) и HATU (354 мг, 0,93 ммоль) взвешивали и помещали во колбу формы баклажана объемом 25 мл и добавляли ДХМ (3 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (181 мг, 1,395 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость дважды экстрагировали ДХМ/H₂O. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (15,8 мг, чистота 98,055%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 495,15.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,81 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,35 (d, J = 40,3 Гц, 2H), 4,02 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,85 – 3,78 (m, 1H), 3,75 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,27 (s, 1H).

Пример 51. Получение Соединения 2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)ацетонитрила (L051)



51.1 Получение соединения (6-(4,6-дихлор-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]-пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)-метанона (L051-1):

2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин (184 мг, 1,0 ммоль) добавляли в ацетоне (4 мл) и добавляли бикарбонат натрия (248 мг, 3,0 ммоль), после чего порциями добавляли (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон гидрохлорид (292 мг, 1,0 ммоль). После того, как добавление было завершено, проводили реакцию смеси при комнатной температуре в течение 3 ч. После того, как появился продукт, который был основным пиком по данным ЖХМС, реакционную жидкость подвергали экстракции системой ЭА/вода, и органическую фазу сушили и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (400 мг), которое сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 403,05$.

51.2 Получение соединения *трет*-бутил-2-(4-хлор-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6-*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-2-цианоацетата (L051-2):

К реакционной колбе 25 мл добавляли L051-1 (320 мг, 0,8 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре. В другую реакционную колбу вместимостью 25 мл добавляли *трет*-бутилцианоацетат (128 мг, 0,88 ммоль) и тетрагидрофуран (3 мл) и добавляли NaH (40 мг) порциями под ледяной баней. После того, как добавление было завершено, проводили реакцию смеси в течение 30 мин при комнатной температуре. Смешанный раствор по каплям добавляли к раствору L051-1 в тетрагидрофуране. После того, как добавление было завершено, полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 4,0 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС добавляли хлорид аммония, чтобы погасить реакцию, и добавляли систему ЭА/вода для экстракции. Органическую фазу сушили и концентрировали путем ротационного

упаривания, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (400 мг, неочищенный продукт), которое сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 508,15$.

51.3 Получение соединения 2-(4-хлор-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6 *H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)ацетонитрила (L051-3):

Отвешивали L051-2 (400 мг, 0,79 ммоль) и добавляли дихлорметан (4 мл) для растворения с последующим добавлением трифторуксусной кислоты (1 мл). После того, как добавление было завершено, проводили реакцию смеси при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС проводили следующую обработку: добавляли дихлорметан (20 мл), чтобы разбавить реакционную жидкость, добавляли бикарбонат натрия для нейтрализации, а затем добавляли систему дихлорметан/вода для экстракции. Органическую фазу сушили и концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (200 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 408,10$.

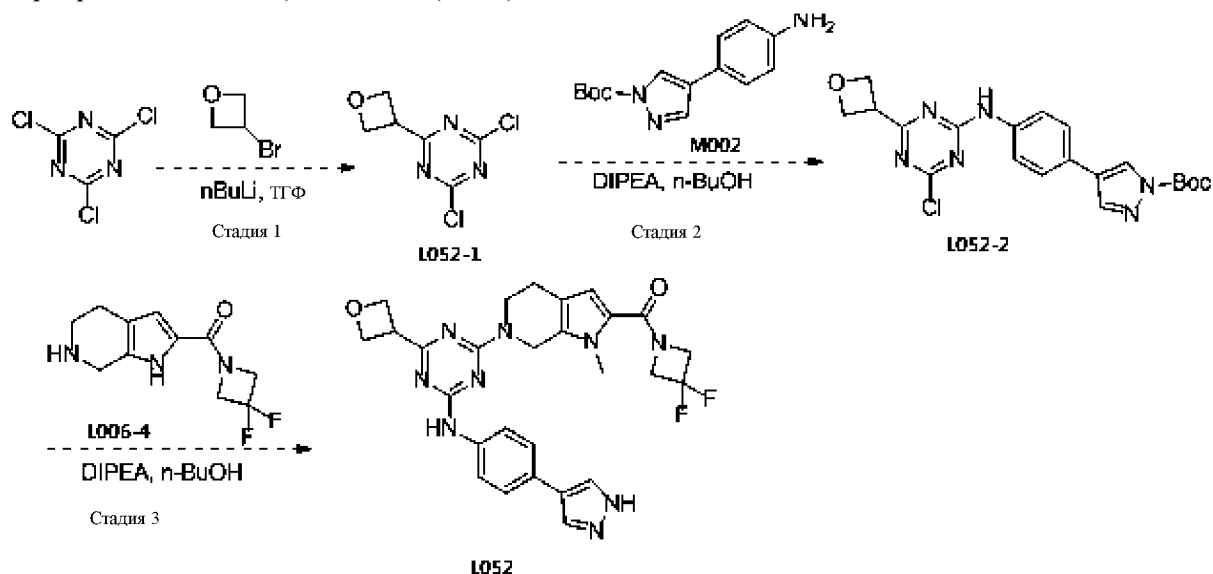
51.4 Получение соединения 2-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)ацетонитрила (L051):

L051-3 (180 мг, 0,44 ммоль), *трет*-бутил-4-(4-аминофенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (148 мг, 0,57 ммоль), KF (38 мг, 0,66 ммоль) и DIEA (170 мг, 1,32 ммоль) каждый взвешивали и помещали в реакционную колбу и добавляли *n*-бутанол (3 мл) для растворения. Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при 90 °C. После завершения реакции по данным ЖХ/МС смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали экстракции с использованием системы ЭА/вода, и органическую фазу концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (68,0 мг, чистота 98,924%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 531,25$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,85 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 88,1 Гц, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Гц, 2H), 7,53 (s, 2H), 6,46 (d, *J* = 4,1 Гц, 1H), 4,85 (d, *J* = 10,2 Гц, 2H), 4,53 (s, 4H), 4,02 (s, 4H), 3,73 (d, *J* = 19,2 Гц, 3H), 2,55 (s, 2H).

Пример 52. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-

дифторазетидин-1-ил)метанона (L052)



52.1 Получение соединения 2,4-дихлор-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазина (L052-1):

3-Бромоксетан (411 мг, 3,0 ммоль) добавляли в тетрагидрофуране (4 мл), и полученную смесь охлаждали до -78°C в бане с сухим льдом/этилацетатом с последующим добавлением по каплям раствора *n*-бутиллития (3,0 ммоль). После того, как добавление было завершено, проводили реакцию смеси при низкой температуре в течение 0,5 ч.

2,4,6-Трихлор-1,3,5-триазин (607 мг, 3,3 ммоль) взвешивали и помещали в другую реакционную колбу и добавляли тетрагидрофуран (6,0 мл). Смесь охлаждали до -78°C в бане с сухим льдом/этилацетатом и по каплям добавляли раствор 3-бромокситана, описанный выше. После того, как добавление было завершено, полученную смесь подвергали реакции при низкой температуре в течение 0,5 ч, затем естественным образом нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После того, как методом ЖХМС было обнаружено присутствие примерно 50% продукта, реакционную жидкость гасили хлоридом аммония и экстрагировали системой ЭА/вода, и органическую фазу сушили и концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (500 мг), которое сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 206,00$.

52.2 Получение соединения *трет*-бутил-4-(4-((4-хлор-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилата (L052-2):

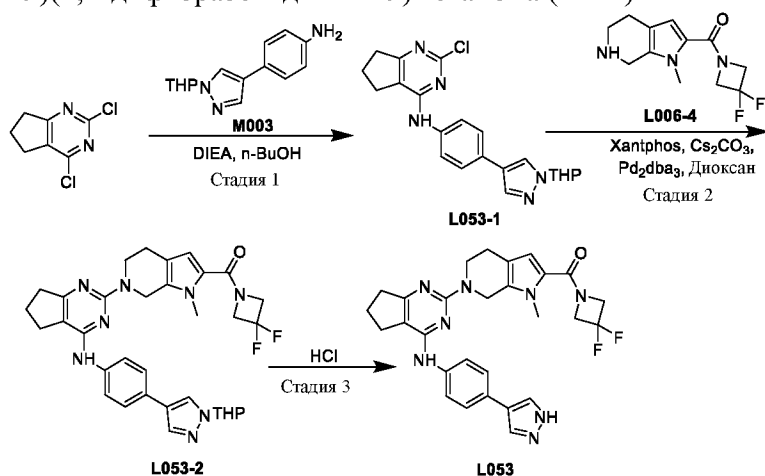
2,4-Дихлор-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазин (206 мг, 1,0 ммоль) и M002 (260 мг, 1,0 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и добавляли этанол для растворения, после чего добавляли DIEA (390 мг, 3,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C . После завершения реакции по данным ЖХМС

реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали с помощью системы ЭА/вода, в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (400 мг, неочищенный продукт), которое сразу применяли на следующей стадии. ЖХ-МС $[M+H]^+ = 429,15$.

- 5 52.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L052):

трет-Бутил-4-(4-((4-хлор-6-(оксетан-3-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (400 мг, 0,93 ммоль), L006-4 гидрохлорид (298 мг, 1,02 ммоль) и DIEA (360 мг, 2,79 ммоль) взвешивали и помещали в реакционную колбу, и добавляли *n*-бутанол (5 мл) для растворения. Полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при 100 °С. После завершения реакции по данным ЖХ/МС смесь концентрировали при пониженном давлении и подвергали экстракции с использованием системы ЭА/вода, и органическую фазу концентрировали путем ротационного упаривания, в результате чего получали неочищенный продукт. Неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (68,0 мг, чистота 96,727%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 548,20$.

Пример 53. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L053)



53.1 Получение соединения 2-хлор-*N*-(4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-4-амин (L053-1):

25 2,4-Дихлор-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин (189,04 мг, 1 ммоль) и 4-(1-(тетрагидро-

2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилин (243,31 мг, 1 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл колбу формы баклажана и добавляли *n*-бутанол (5 мл) для растворения, а затем добавляли DIEA (646,2 мг, 5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (176 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 396,15.

53.2 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-6-(4-((4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанона (L053-2):

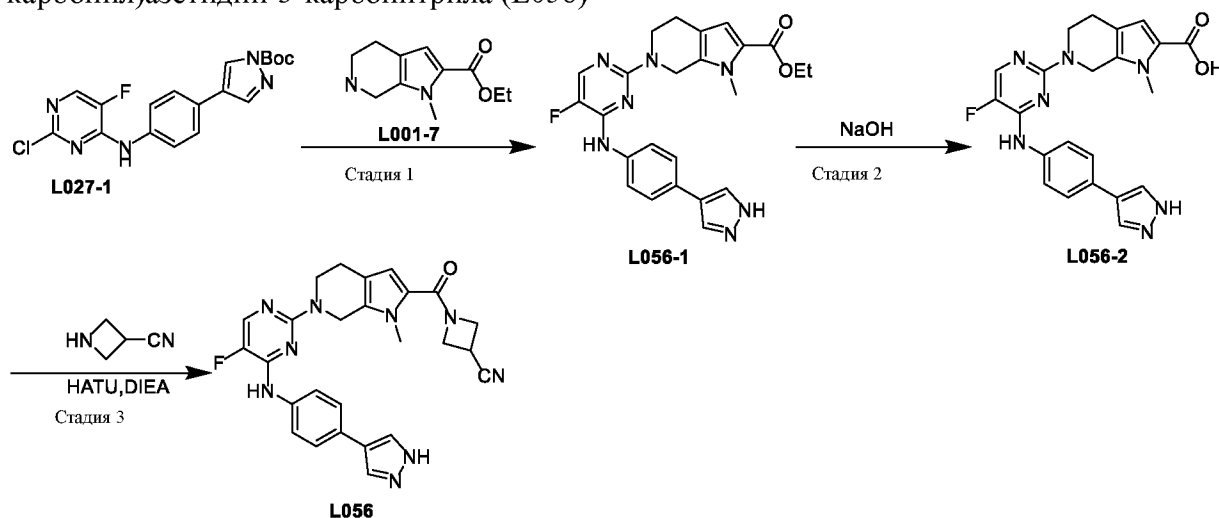
L053-1 (150 мг, 0,379 ммоль), (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (110 мг, 0,379 ммоль), Pd₂dba₃ (69,4 мг, 0,0758 ммоль), Xantphos (43,8 мг, 0,0758 ммоль) и Cs₂CO₃ (246 мг, 0,758 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл колбу с одной горловиной и добавляли диоксан (5 мл) для растворения. Реакционную систему продували азотом 3 раза и перемешивали при 100 °С в течение 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу разделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (100 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 615,25.

53.3 Получение соединения (6-(4-(((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*d*]пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L053):

L053-2 (100 мг, 0,163 ммоль), кислую смолу (20 мг) и раствор HCl/диоксана (0,4 мл) взвешивали и помещали во колбу формы баклажана емкостью 25 мл и добавляли метанол (3 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После того, как детектировали детектирование с помощью ЖХМС, реакционную жидкость фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и полученный неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (5 мг, чистота 98,148%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 531,20.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,85 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 8,7$ Гц, 2H), 7,55 (d, $J = 8,6$ Гц, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,55 (t, $J = 11,8$ Гц, 4H), 3,94 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 4H), 2,54 (d, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,01 – 1,96 (m, 2H).

- 5 Пример 56. Получение Соединения 1-(6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонил)азетидин-3-карбонитрила (L056)



- 56.1 Получение соединения этил-6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилата (L056-1):
- 10 *трет*-Бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино) фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (450 мг, 1,154 ммоль) и этил-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоксилат (240 мг, 1,154 ммоль) каждый взвешивали и помещали в колбу с одной горловиной объемом 50 мл, и добавляли *n*-бутанол (6 мл) для растворения с последующим
- 15 добавлением DIEA (746 мг, 5,770 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 140 °С в течение 4 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/ H_2O . Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 5/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (406 мг).
- 20 ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,15$.

- 56.2 Получение соединения 6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбоновой кислоты (L056-2):
- L056-1 (406 мг, 0,880 ммоль), NaOH (352 мг, 8,80 ммоль) и MeOH/ H_2O (5 мл/5 мл) каждый взвешивали и помещали в 50 мл одногорлую колбу. Смесь перемешивали при 155°С в течение
- 25 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали

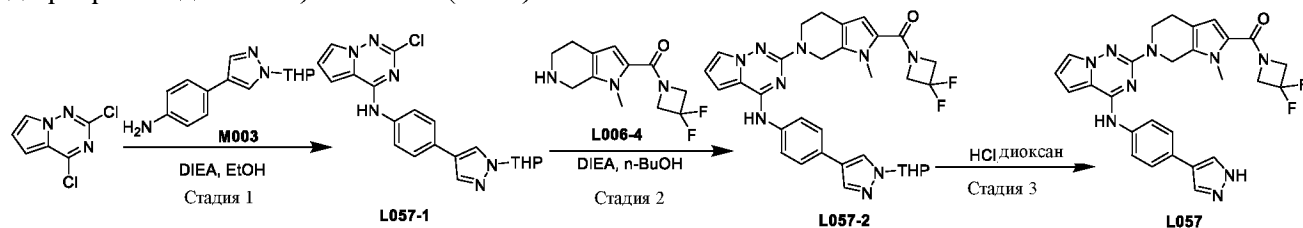
и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (140 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 434,15$.

56.3 Получение соединения 1-(6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-карбонил)азетидин-3-карбонитрила (L056):

L056-2 (140 мг, 0,323 ммоль), 3-ацетонитрила циклобутиламина гидрохлорид (58 мг, 0,484 ммоль) и НАТУ (246 мг, 0,646 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 25 мл колбу формы баклажана и добавляли ДХМ (3 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (126 мг, 0,969 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость дважды экстрагировали ДХМ/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (22,4 мг, чистота 99,220%). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 498,25$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,83 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 3,7$ Гц, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,34 (d, $J = 41,2$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 5,6$ Гц, 1H), 3,80 (tt, $J = 9,2, 6,1$ Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,55 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H).

Пример 57. Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L057)



57.1 Получение соединения 2-хлор-*N*-(4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-4-амин (L057-1):

2,4-Дихлорпирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин (400 мг, 2,128 ммоль) и 4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)анилин (518 мг, 2,128 ммоль) каждый взвешивали и помещали во колбу формы баклажана объемом 50 мл и добавляли *n*-бутанол (10 мл) для растворения, с последующим добавлением DIEA (1375 мг, 10,64 ммоль). Полученную смесь перемешивали

при 40 °С в течение 12 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (579 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 395,15.

57.2 Получение соединения (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-6-(4-((4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)метанона (L057-2):

L057-1 (360 мг, 0,912 ммоль), (3,3-дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)метанон (265 мг, 0,912 ммоль), Pd₂dba₃ (168 мг, 0,1824 ммоль), dit-Bu-xphos (78 мг, 0,1824 ммоль) и t-BuONa (176 мг, 1,824 ммоль) каждый взвешивали и помещали в одnogорлую колбу вместимостью 50 мл и добавляли диоксан (10 мл) для растворения. Реакционную систему продували азотом 3 раза и перемешивали при 100 °С в течение 18 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу разделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 3/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (83,6 мг). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 614,25.

57.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L057):

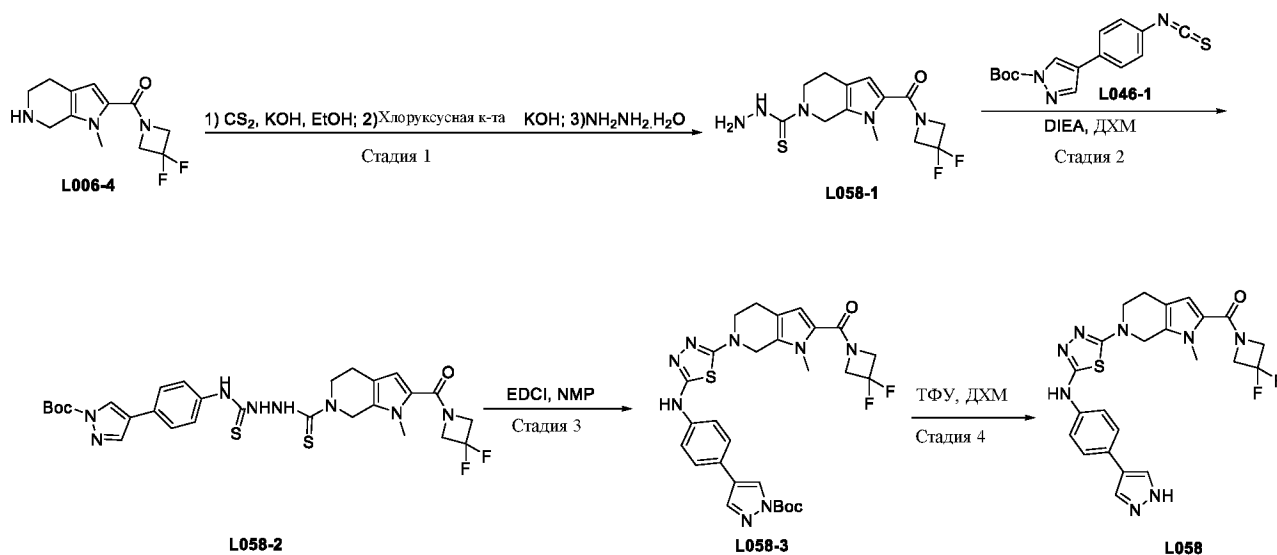
L057-2 (80 мг, 0,130 ммоль), кислую смолу (100 мг) и раствор HCl/диоксана (0,1 мл) взвешивали и помещали в 25 мл колбу формы баклажана и добавляли метанол (3 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

После того, как детектировали детектирование с помощью ЖХМС, реакционную жидкость фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и полученный неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (3 мг, чистота 98,796%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 530,15.

¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,91 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7,49 (dd, *J* = 2,3, 1,7 Гц, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,4, 1,5 Гц, 1H), 6,51 (dd, *J* = 4,4, 2,5 Гц, 1H), 6,46 (s, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,63 – 4,45 (m, 2H), 3,88 (t, *J* = 5,5 Гц),

3,76 (s, 1H), 2,5 (t₉ = 5,4 Гц), 5,47 (s, 1H).

Пример 58. Получение соединения (6-(5-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (L058)



58.1 Получение соединения 2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6-*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карботиогидразида (L058-1)

(3,3-Дифторазетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (400 мг, 1,568 ммоль) и KOH (176 мг, 3,137 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 100 мл колбу формы баклажана и добавляли этанол для растворения, после чего по каплям добавляли раствор CS₂ (238 мг, 3,137 ммоль) в этаноле под ледяной баней. После завершения добавления по каплям полученную смесь подвергали реакции в течение 5 часов при температуре ниже 10°C. Добавляли смешанный раствор хлоруксусной кислоты (298 мг, 3,137 ммоль) и KOH (176 мг, 3,137 ммоль) в этаноле, и после того, как добавление было завершено, полученную смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. После того, как исходный материал полностью прореагировал по данным ЖХМС, к реакционной жидкости добавляли гидразингидрат (784 мг, 15,683 ммоль), и смесь реагировала при 65°C в течение 4 часов. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, добавляли воду для разбавления, а затем добавляли этилацетат (50 мл × 3) для экстракции. Органическую фазу собирали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

(ДХМ/MeOH = 50:1-20:1), в результате чего получали твердое вещество почти белого цвета (350 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 330,05$.

58.2 Получение соединения *трет-бутил-4-(4-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-карботиоацил)гидразин-1-*

5 карботиоамидо)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L058-2)

L058-1 (330 мг, 1,001 ммоль) взвешивали и помещали в 100 мл колбу формы баклажана и добавляли DIEA (258 мг, 2,002 ммоль), после чего добавляли дихлорметан (10 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем по каплям добавляли раствор L046-1 (241 мг, 0,801 ммоль) в дихлорметане. После

10 того, как добавление по каплям было завершено, проводили реакцию смеси в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции по данным ЖХМС, реакционную жидкость концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 20:1), в результате чего получали твердое
15 вещество желтого цвета (150 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 631,15$.

58.3 Получение соединения *трет-бутил-4-(4-((5-(2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)амино)фенил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (L058-3)*

L058-2 (100 мг, 0,156 ммоль) взвешивали и помещали в 50 мл колбу формы баклажана и
20 добавляли EDCI (303 мг, 1,561 ммоль), после чего добавляли NMP (10 мл) для растворения. Полученную смесь перемешивали при 50 °C в течение 5 ч. После завершения реакции, как детектировали с помощью ЖХ-МС, добавляли соответствующее количество воды для разбавления, и добавляли EA (30 мл × 3) для экстракции. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в
25 результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ:MeOH = 50:1-20:1), в результате чего получали желтое масло (80 мг). ЖХ-МС $[M+H]^+ = 597,20$.

58.4 Получение соединения *(6-(5-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-*

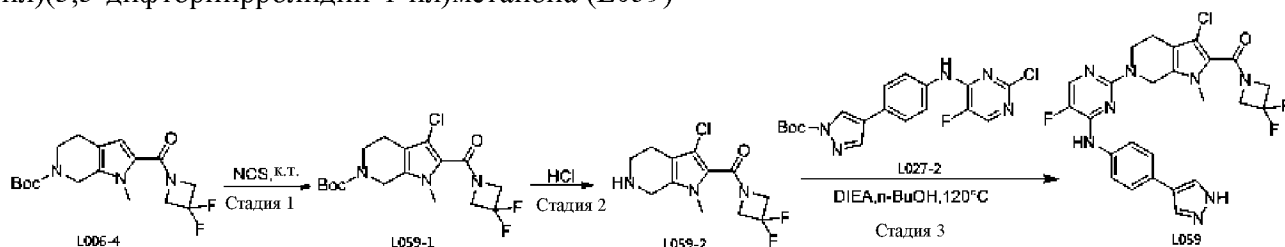
30 ил)метанона (L058)

L058-3 (80 мг, 0,134 ммоль) взвешивали и помещали в колбу формы баклажана емкостью 25 мл и добавляли ДХМ (6 мл) для растворения, после чего добавляли трифторуксусную кислоту

(2 мл). Полученную смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Добавляли воду для разбавления остатка, доводили pH до 9 насыщенным NaHCO_3 и добавляли ЕА (20 мл $\times$ 3) для экстракции. Органическую фазу собирали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт отделяли с помощью препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (11,0 мг, чистота 98,435%). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 497,10$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,83 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (td, $J = 8,9, 2,2$ Гц, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 13,2$ Гц, 2H), 3,73 (s, 1H), 3,61 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 2,65 (dt, $J = 11,1, 3,7$ Гц, 1H).

Пример 59. Получение соединения (6-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-3-хлор-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (L059)



59.1 Получение соединения *трет*-бутил-3-хлор-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-1,4,5,7-тетрагидро-6H-пирроло[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (L059-1):

трет-Бутил-2-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1-метил-4,5-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-6 (7H)-карбоксилат (810 мг, 2,279 ммоль) и NCS (304 мг, 2,279 ммоль) каждый взвешивали и помещали в 50 мл одногорлую колбу и добавляли MeCN (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После того, как реакция была завершена, и продукт составлял 20% по данным ЖХМС, реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/ H_2O . Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, и остаток разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 4/1), в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (200 мг). ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+ = 390,10$.

59.2 Получение соединения (3-хлор-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)-метанона (L059-2):

L059-1 (200 мг, 0,513 ммоль), раствор HCl/диоксана (5 мл) и ДХМ (2 мл) каждый взвешивали и помещали в 50 мл одногорлую колбу, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После того, как реакция была завершена, и продукт составлял 20% по данным ЖХМС, реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О.

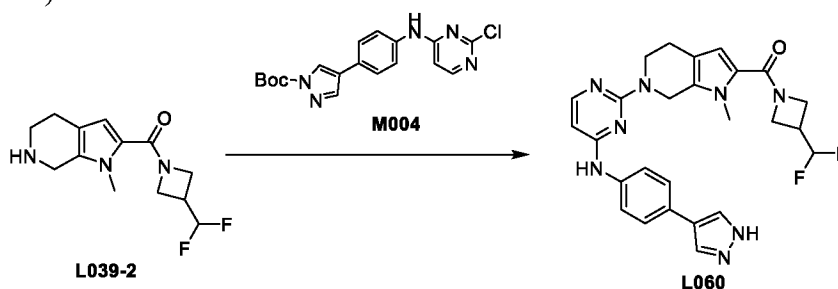
5 Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали твердое вещество светло-желтого цвета (177,6 мг, неочищенный продукт). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 290,05.

59.3 Получение соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-3-хлор-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (L059):

10 L059-2 (145 мг, 0,445 ммоль) и *трет*-бутил-4-(4-((2-хлор-5-фторимидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (174 мг, 0,445 ммоль) взвешивали и помещали во колбу формы баклажана объемом 25 мл и добавляли *n*-бутанол (3 мл) для растворения с последующим добавлением DIEA (288 мг, 2,225 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °С в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ЖХМС реакционную жидкость концентрировали и дважды экстрагировали ЭА/Н₂О. Органическую фазу отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, и неочищенный продукт подвергали препаративной хроматографии и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета (33 мг, чистота 97,663%). ЖХ-МС [M+H]⁺ = 543,15.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*) δ 12,89 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 (t, *J* = 11,9 Гц, 2H), 3,93 (t, *J* = 5,6 Гц, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,52 (d, *J* = 1,9 Гц, 1H).

Пример 60. Получение Соединения (6-(4-((4-(1*H*-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанона (L060)



(3-(Дифторметил)азетидин-1-ил)(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-2-ил)метанон (55 мг, 0,20 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (2 мл) и добавляли *N,N*-

диизопропилэтиламин (77 мг, 0,60 ммоль) и *трет-бутил*-4-(4-((2-хлорпиримидин-4-ил)амино)фенил)-1*H*-пиразол-1-карбоксилат (89 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и проводили реакцию в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли воду (5 мл) для разбавления и добавляли этилацетат (5 мл × 2) для экстракции. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток подвергали препаративной хроматографии с получением твердого вещества белого цвета (44,5 мг, выход после двух стадий 36%). ЖХ-МС [M+H]⁺: 504,9.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,84 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,96 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 6,48 (d, J = 4,3 Гц, 0,25H), 6,38 (s, 1H), 6,34 (d, J = 4,3 Гц, 0,5H), 6,20 (d, J = 4,4 Гц, 0,25H), 6,07 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,65-4,05 (m, 4H), 3,98 (t, t = 5,5 Гц, 2H), 3,76 (s, 3H, 3,09), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,55 H (t, J = 6,6 Гц, 2H).

Для получения Соединения L029 сделана ссылка на способ, описанный в примере 28 выше.

15 Для получения Соединения L033 сделана ссылка на способ, описанный в примере 39 выше.

Для получения Соединения L042 сделана ссылка на способ, описанный в примере 41 выше.

Для получения Соединения L044 сделана ссылка на способ, описанный в примере 36 выше.

Для получения Соединения L049 сделана ссылка на способ, описанный в примере 48 выше.

Для получения Соединения L054 сделана ссылка на способ, описанный в примере 53 выше.

20 Для получения Соединения L055 сделана ссылка на способ, описанный в примере 11 выше.

Характеристические данные для соединений, синтезированных с помощью соответствующих способов синтеза согласно приведенным выше примерам, представлены в таблице ниже:

№ соединения	ЖХ-МС: [M+H] ⁺
L029	488,0
L033	522,5
L042	516,1
L044	506,2
L049	534,2
L054	523,2

L055	472,8
------	-------

Анализ биологической активности

В некоторых вариантах реализации обнаружено, что раскрытые в настоящем документе соединения обуславливают ингибирование киназы, в частности ингибирование киназы ROCK1 и/или ROCK2, *in vitro* и/или *in vivo*, что было определено с помощью способов, 5 общепринятых в данной области техники. При этом также установлено, что соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают относительно низкой цитотоксичностью и хорошими фармакокинетическими свойствами, а также эксперименты показывают, что соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают относительно надлежащей 10 метаболической стабильностью и являются перспективными в отношении применения в качестве лекарственных средств.

1. Оценка активности киназы ROCK2 *in vitro*

Скрининг активности ROCK2. Активность ROCK2 определяли с помощью 96-луночного (Cisbio) флуорометрического анализа с временным разрешением. Анализ ROCK2 проводили 15 в следующем буфере для анализа: 5 mM MgCl₂ (Sigma), 1 mM DTT (Sigma) и 1× буфер для киназы. Для разведения использовали буфер для киназы. В 96-луночный микропланшет добавляли 7,5 мкл киназы ROCK2 (Invitrogen, PV3759) для достижения конечной концентрации 0,4 нг/мкл и затем добавляли 0,25 мкл исследуемого соединения (содержание 20 ДМСО: 1% (объемная доля)). Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Чтобы начать реакцию, использовали буфер для киназы для смешивания АТФ (Aladdin) и меченного биотином субстрата STK-2. В микропланшет добавляли 7,5 мкл смешанного раствора для достижения конечных концентраций 6,739 мкМ и 1 мкМ. Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. 5 мл буфера для 25 детекции смешивали с меченным криплатом антителом к продукту STK, и затем необходимый объем полученной смеси смешивали с равным объемом меченного XL665 стрептавидина. 10 мкл полученной смеси добавляли в микропланшет для остановки реакции. После дальнейшего инкубирования в течение примерно 1 ч микропланшет считывали на многофункциональном считывающем устройстве для микропланшетов Molecular Devices SpectraMax i3x. Буфер для 30 киназы, меченный биотином субстрат STK-2, буфер для детекции, меченное криплатом антитело к продукту STK и меченный XL665 стрептавидин были взяты из набора HTRF

KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000 тестов, 61GSTXLA).

2. Оценка селективности киназы ROCK1 *in vitro*

Активность ROCK1 определяли с помощью 96-луночного (Cisbio) флуориметрического анализа с временным разрешением. Анализ ROCK1 проводили в следующем буфере для анализа: 5 mM MgCl₂ (Sigma), 1 mM DTT (Sigma) и 1× буфер для киназы. Для разведения использовали буфер для киназы. В 96-луночный микропланшет добавляли 7,5 мкл киназы ROCK1 (Invitrogen) для достижения конечной концентрации 0,4 нг/мкл и затем добавляли 0,25 мкл исследуемого соединения (содержание ДМСО: 1%). Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Чтобы начать реакцию, также использовали буфер для киназы для смешивания АТФ (Aladdin) и меченного биотином субстрата STK-2. В микропланшет добавляли 7,5 мкл смешанного раствора для достижения конечных концентраций 3,53 мкМ и 1 мкМ. Полученную смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч. 5 мл буфера для детекции смешивали с меченым криплатом антителом к продукту STK, и затем необходимый объем полученной смеси смешивали с равным объемом меченного XL665 стрептавидина. Добавляли 10 мкл полученной смеси для остановки реакции. После дальнейшего инкубирования в течение примерно 1 ч микропланшет считывали на многофункциональном считывающем устройстве для микропланшетов Molecular Devices SpectraMax i3x. Буфер для киназы, меченный биотином субстрат STK-2, буфер для детекции, меченное криплатом антитело к продукту STK и меченный XL665 стрептавидин были взяты из набора HTRF KinEASE-STK kit (Cisbio, 1000 тестов, 61GSTXLA).

Пример 61.

Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в экспериментах по оценке активности киназы *in vitro*, описанных выше, с целью определения ингибирующей активности каждого соединения в отношении ROCK1/2. Было обнаружено, что все соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают высокой активностью, при этом в случае обеих киназ некоторые соединения имеют $IC_{50} < 10$ мкМ, некоторые соединения имеют $IC_{50} \leq 50$ нМ (уровень активности А), некоторые соединения имеют $IC_{50} > 50$ нМ и ≤ 500 нМ (уровень активности В), некоторые соединения имеют $IC_{50} > 500$ нМ и $\leq 4,5$ мкМ (уровень активности С), и некоторые соединения имеют $IC_{50} > 4,5$ мкМ (уровень активности D).

Значения IC_{50} для иллюстративных соединений приведены ниже в таблице 1. Примечание: (А: ≤ 50 нМ; В: > 50 нМ и ≤ 500 нМ; С: > 500 нМ и $\leq 4,5$ мкМ; D: $> 4,5$ мкМ; н/о: не обнаружено)

Таблица 1. Ингибирование ROCK1 и ROCK2 соединениями, раскрытыми в настоящем документе

Соединение	IC ₅₀ для ROCK1	IC ₅₀ для ROCK2
L001	н/о	D
L002	н/о	D
L003	н/о	D
L004	C	B
L005	D	A
L006	C	B
L007	н/о	C
L008	D	A
L009	н/о	C
L010	D	A
L011	н/о	C
L012	B	B
L013	н/о	D
L014	н/о	D
L015	D	B
L016	D	A
L017	D	A
L018	D	B
L019	D	A
L020	D	B
L021	D	B
L022	н/о	C
L023	C	B
L024	C	A

L025	н/о	D
L026	D	A
L027	D	A
L028	D	C
L029	D	C
L030	D	B
L031	D	A
L032	D	B
L033	D	A
L034	D	A
L035	D	B
L036	D	B
L037	D	A
L038	D	B
L039	D	B
L040	D	B
L041	D	B
L042	D	B
L043	н/о	B
L044	н/о	B
L045	D	D
L046	D	D
L047	D	D
L048	D	C
L049	D	B
L050	D	B
L051	D	B
L052	D	B

L053	D	B
L054	D	A
L055	D	C
L056	D	A
L057	D	B
L060	D	A

Пример 62. Анализ цитотоксичности *in vitro* для соединений, раскрытых в настоящем документе

Анализ цитотоксичности *in vitro* для соединений, раскрытых в настоящем документе, проводили на клетках HepG2 с помощью метода с применением ССК-8. Собирали клетки HepG2 (Beina Bio) в логарифмической фазе роста, корректировали концентрацию суспензии клеток, и затем высевали клетки в 96-луночный планшет для культивирования клеток в концентрации 50000 клеток/лунку. Затем клетки инкубировали в течение ночи в инкубаторе для культур клеток (5%, 37 °C), и при достижении 80-90% конфлюэнтности клеток после смены среды добавляли исследуемое соединение при каждом градиенте концентрации или носитель (ДМСО). Полученную смесь инкубировали в инкубаторе для культур клеток (5%, 37 °C) в течение 48 ч. После обработки удаляли среду из планшета. Планшет дважды промывали ФСБ, добавляли рабочий раствор ССК-8 (Beyotime) в количестве 100 мкл на лунку, и затем инкубировали при 37 °C в течение 1,5 ч в темноте. Для каждой лунки определяли оптическую плотность при длине волны 450 нм (ОП_{450 нм}) с помощью считывающего устройства для микропланшетов, и проводили анализ и расчет значения СС₅₀ для каждого соединения.

Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в описанном выше эксперименте, и было обнаружено, что все соединения, раскрытые в настоящем документе, характеризуются высокой безопасностью, при этом значения СС₅₀ для всех соединений составляют > 10 мкМ, некоторые предпочтительные соединения характеризуются СС₅₀ > 30 мкМ, и более предпочтительные соединения характеризуются СС₅₀ > 50 мкМ. Значения СС₅₀ для иллюстративных соединений приведены ниже в таблице 2.

Таблица 2. Значения СС₅₀, полученные для соединений

Соединение	CC ₅₀ HepG2 (мкМ)
L005	>100
L017	33,38
L026	>100
L027	>100
L030	>100
L031	33,38
L032	28,43
L033	>100
L036	>100
L037	>100
L042	27,95
L043	>100
L044	58,12
L045	>100
L047	>100
L048	100,3
L050	>100
L051	>100
L056	>100
L057	>100
L060	>100

Пример 63. Анализ метаболической стабильности *in vitro* для соединений, раскрытых в
5 настоящем документе

Метаболическую стабильность *in vitro* соединений, раскрытых в настоящем документе,

определяли путем инкубации микросом печени различных видов. Соответствующее количество тестируемого соединения добавляли в реакционную систему микросомы печени (1 мг/мл белка микросомы печени, 25 ЕД/мл глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 1 мМ НАДФ, 6 мМ D-глюкозы 6-фосфата и 5 мМ $MgCl_2$), и затем смесь инкубировали на водяной бане при 37 °С для начала реакции. В каждый момент времени 100 мкл реакционной жидкости добавляли в центрифужную пробирку, содержащую 400 мкл рабочего раствора внутреннего стандарта (содержащего 200 нг/мл раствора дексаметазона, диклофенака, толбутамида и лабеталола в ацетонитриле), предварительно охлаждали при 0°С, чтобы погасить реакцию, и смесь затем центрифугировали при 10000 g в течение 10 мин при 4°С. Супернатант собирали для анализа ЖХ-МС, чтобы получить значения метаболического периода полувыведения тестируемых соединений *in vitro* в микросомах печени различных видов. Значения $T_{1/2}$, полученные вышеуказанным способом, представлены в таблице 3.

Таблица 3. Период полувыведения каждого соединения в белке микросомы печени

Соединение	$T_{1/2}$ в микросоме печени человека мин.	$T_{1/2}$ в микросоме печени крысы мин.	$T_{1/2}$ в микросоме печени морской свинки мин.
L005	175,32	103,38	64,83
L017	186,38	72,53	45,03
KD-025	91,31	17,22	96,37
L026	237,27	61,23	28,36
L027	57,35	126,78	617,17
L030	207,36	158,15	58,16
L032	80,97	42,51	33,77
L033	93,24	68,28	50,20
L036	177,97	94,36	75,16
L037	156,72	33,24	60,00
L042	438,19	344,77	348,71
L043	111,96	80,41	85,20

L044	438,91	209,67	169,51
L050	258,93	61,70	64,16
L051	289,46	65,04	50,38
L056	60,38	52,75	42,07
L057	190,15	45,53	131,03
L060	95,32	69,82	58,16

Соединения, представленные в вариантах реализации настоящего раскрытия, применяли в описанном выше эксперименте, и было обнаружено, что соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают относительно хорошей метаболической стабильностью у человека, крысы и мыши. Предпочтительным является $T_{1/2} > 30$ мин в микросоме печени человека, и более предпочтительным является $T_{1/2} > 90$ мин в микросоме печени человека. Авторы настоящего изобретения также провели сравнительный эксперимент с KD-025, ингибитором ROCK, находящимся на фазе клинических исследований, и обнаружили, что предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению обладают лучшей стабильностью *in vitro*, чем KD-025.

Пример 64. Фармакокинетическое исследование соединений, раскрытых в настоящем документе, *in vivo* у мышей

Мышей, не имеющих патогенной микрофлоры (SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.), не кормили в течение ночи (без ограничения доступа к воде) после адаптивного кормления, после чего им вводили 3 мг/кг соединения, раскрытого в настоящем документе, путем внутрижелудочного введения и болюсной инъекции в хвостовую вену. После введения собирали плазму мышей в определенные моменты времени и определяли концентрацию соединения в плазме с помощью ЖХ-МС/МС (AB SCIEX Qtrap4500). Проводили статистический анализ и расчет (WinNonlin V5.2, Pharsight) фармакокинетических (ФК) параметров соединений для демонстрации фармакокинетических свойств описанных в данном документе соединений у мышей.

Соединения, представленные в примерах настоящего раскрытия, применяли в описанном выше эксперименте, и результаты показали, что все раскрытые в настоящем документе соединения обладают хорошими фармакокинетическими свойствами у мышей и могут

обеспечивать высокую степень воздействия *in vivo*, а также имеют высокую биодоступность при пероральном введении в низкой дозе, при этом биодоступность при пероральном введении для некоторых соединений составляет > 30% и биодоступность при пероральном введении для некоторых соединений составляет > 50%. В таблице 4 ниже приведены результаты эксперимента для иллюстративных соединений.

Таблица 4. Эксперимент по ФК соединений, описанных в настоящем документе, у мышей

Соединение	Доза введения, мг/кг	Путь введения	C _{max} (нг/мл)	AUC _{last} (нг/мл*ч)	Биодоступность при пероральном введении (%)
L005	1	п/о (натошак)	37,2	71,8	59,7
	1	в/в	155	120	/
L017	1	п/о (натошак)	41,3	106,0	12,2
	1	в/в	2570	872	/
L027	1	п/о (натошак)	116	341	82,7
	1	в/в	517	412	/
L044	1	п/о (натошак)	109	431	54,8
	1	в/в	594	787	/
L036	1	п/о (натошак)	98,7	209	59,9
	1	в/в	473	349	/
L030	1	п/о (натошак)	60	225	30,6
	1	в/в	1121	726	/
L060	1	п/о (натошак)	64,5	144	54,0
	1	в/в	463	266	/

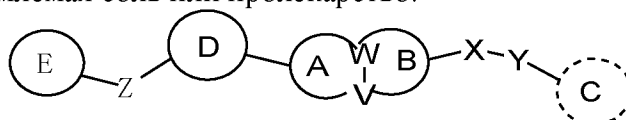
В настоящем документе описание, включающее термин «один из вариантов реализации», «некоторые варианты реализации», «примеры», «конкретный пример», «некоторые примеры» или тому подобное, означает, что конкретный признак, структура, вещество или характеристика, описанные со ссылкой на вариант реализации или пример, включены по меньшей мере в один вариант реализации или пример настоящего изобретения. В настоящем

документе схематические описания терминов, описанных выше, не обязательно относятся к одному и тому же варианту реализации или примеру. Кроме того, описанные конкретные признаки, вещества, структуры и другие характеристики могут быть надлежащим образом объединены в любом одном или более вариантах реализации или примерах. Помимо этого, различные варианты реализации или примеры и признаки различных вариантов реализации или примеров, описанные в настоящем документе, могут быть объединены специалистом в данной области техники в той степени, в которой они не противоречат друг другу.

Несмотря на то, что выше проиллюстрированы и описаны примеры настоящего раскрытия, следует понимать, что приведенные выше примеры являются иллюстративными и не должны быть истолкованы как ограничивающие настоящее раскрытие, и что в приведенные выше примеры специалистами в данной области техники могут быть внесены изменения, модификации, замены и преобразования в пределах объема настоящего раскрытия.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I) ниже, или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство:



(I)

где

кольцо А представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_c: 3-20-членный гетероциклил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более R_d: C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероциклил, C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил;

кольцо А и кольцо В образуют конденсированное кольцо с W и V в качестве мест соединения; R_c и R_d являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из галогена, amino, гидроксила, формила и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_s: C₁₋₂₀ алкила и C₁₋₂₀ алкокси;

каждый из W и V независимо представляет собой C или N, и при этом W и V не являются N одновременно;

X представляет собой -C(=O)-;

Y представляет собой OH, химическую связь, C₁₋₂₀ алкокси, C₁₋₂₀ алкил, -NH- или -N(C₁₋₂₀ алкил)-, -NH(C₁₋₂₀ алкил) или -NH(C₁₋₂₀ алкокси), где указанный C₁₋₂₀ алкокси, указанный C₁₋₂₀ алкил и указанные C₁₋₂₀ алкокси и C₁₋₂₀ алкил в «-N(C₁₋₂₀ алкиле)-, NH(C₁₋₂₀ алкиле) или -NH(C₁₋₂₀ алкокси)» могут быть незамещенными или необязательно замещенными одним, двумя или более R_s;



может присутствовать или отсутствовать;

при условии, если Y представляет собой OH, C₁₋₂₀ алкокси, C₁₋₂₀ алкил, -NH(C₁₋₂₀ алкил) или -NH(C₁₋₂₀ алкокси),  отсутствует;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп,

незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Ra: 3-20-членного гетероциклила, 5-20-членного гетероарила, C₃₋₂₀ циклоалкила и C₆₋₂₀ арила;

когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₂₀ алкил)-,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rb: C₁₋₂₀ алкила, 3-20-членного гетероциклила, 5-20-членного гетероарила, C₃₋₂₀ циклоалкила и C₆₋₂₀ арила;

Ra и Rb являются одинаковыми или различными и каждый из них независимо выбран из галогена, CN, C₁₋₂₀ алкила, незамещенного или необязательно замещенного одним, двумя или более Rs, OH, 5-20-членного гетероарила и 5-20-членного галогенгетероарила;

кольцо D представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Re: C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероциклил, C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил, и кольцо A соединено с кольцом D через атом N;

Re выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rs: C₁₋₂₀ алкила, C₃₋₂₀ циклоалкила, C₁₋₂₀ алкокси, C₆₋₂₀ арила, 3-20-членного гетероциклила и 5-20-членного гетероарила;

или, когда в кольце D присутствуют по меньшей мере два заместителя Re, два соседних Re совместно с атомом в кольце D, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₂₀ циклоалкил, 3-20-членный гетероциклил или 3-20-членный гетероарил;

Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₂₀ алкила, C₁₋₂₀ алкокси, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

Z представляет собой -NH-;

кольцо E представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Rf: C₆₋₂₀ арил или 5-20-членный гетероарил;

Rf выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rg: C_{1-C₂₀} алкила, C₆₋₂₀ арила и 5-20-членного гетероарила;

Rg выбран из галогена, CN, OH, C_{1-C₂₀} алкила, необязательно замещенного одним, двумя или более галогенами, и -O-5-20-членного гетероарила, где -O-5-20-членный гетероарил необязательно замещен -C(O)-NH₂.

2. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир,

фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по п. 1, где:

W выбран из N и C;

V выбран из C;

X представляет собой -C(=O)-;

- 5 Y представляет собой OH, химическую связь, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ алкил, -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-, -NH(C₁₋₆ алкил) или -NH(C₁₋₆ алкокси), где указанный C₁₋₆ алкокси, указанный C₁₋₆ алкил и указанные C₁₋₆ алкокси и C₁₋₆ алкил в «-N(C₁₋₆ алкиле)-, -NH(C₁₋₆ алкиле) или -NH(C₁₋₆ алкокси)» могут быть незамещенными или необязательно замещенными одним, двумя или более Rs; Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Ra: 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

- 15 Ra выбран из F, Cl, CN, OH и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или более галогенами;

когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-,  выбран из следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rb: C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

Rb выбран из F, Cl, CN, OH и 5-12-членного гетероарила, замещенного F или Cl;

- 20 когда Y представляет собой химическую связь, X соединен с гетероатомом 3-6-членного гетероциклила, представленного  ;

кольцо A представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Rc: 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

- 25 кольцо B представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Rd: 3-6-членный гетероциклил, C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил;

кольцо A и кольцо B образуют конденсированное кольцо с W и V в качестве мест соединения;

Rc и Rd являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из F,

- 30 Cl, amino, гидроксила, формила или C₁₋₆ алкила, где C₁₋₆ алкил является незамещенным или необязательно замещенным одним, двумя или более галогенами;

кольцо D представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно замещенную одним, двумя или более Re: C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил; и кольцо A соединено с кольцом D через атом N;

Re выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rs: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или, когда в кольце D присутствуют по меньшей мере два заместителя Re, два соседних Re совместно с атомом в кольце D, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

10 Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Z представляет собой -NH-;

кольцо E представляет собой C₆₋₁₂ арил или 5-12-членный гетероарил, незамещенный или необязательно замещенный одним, двумя или более Rf;

15 Rf выбран из F, Cl и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более Rg: C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Rg выбран из F, Cl и -O-5-12-членного гетероарила, где -O-5-12-членный гетероарил необязательно замещен -C(O)-NH₂.

20 3. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по п. 1 или 2, где:

W выбран из N и C;

V выбран из C;

25 X представляет собой -C(=O)-;

Y представляет собой OH, химическую связь, -NH- или -N(метил)-

при условии, что когда Y представляет собой OH,  отсутствует;

когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп:

азетидинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F; азетидинила,

30 незамещенного или замещенного одним, двумя или более CN; азетидинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более CF₂; азетидинила, незамещенного или замещенного

одним, двумя или более CF_3 ; и азолидинила, незамещенного или замещенного F и/или OH;

когда Y представляет собой -NH- или -N(метил)-,  выбран из следующих групп: циклобутила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F; изопропила; пиридазинила; азетидинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более CN;

5 азолидинила, замещенного F и/или OH; этила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F; -N-хлорпиридинпиперидинила и пиридинила, незамещенного или замещенного одним, двумя или более F;

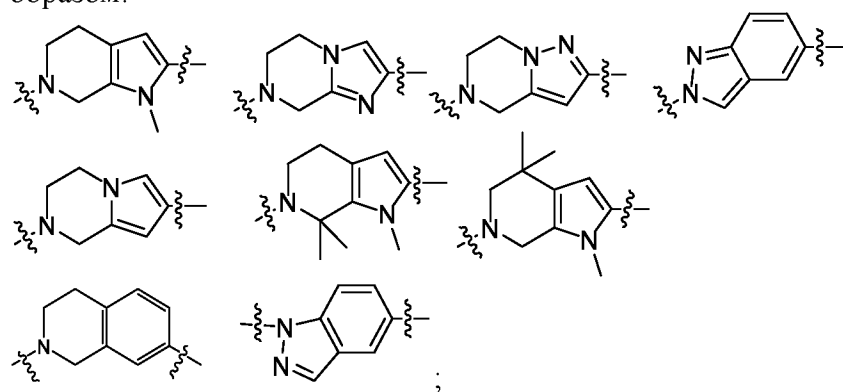
когда Y представляет собой химическую связь, X соединен с гетероатомом гетероцикла, представленного .

10

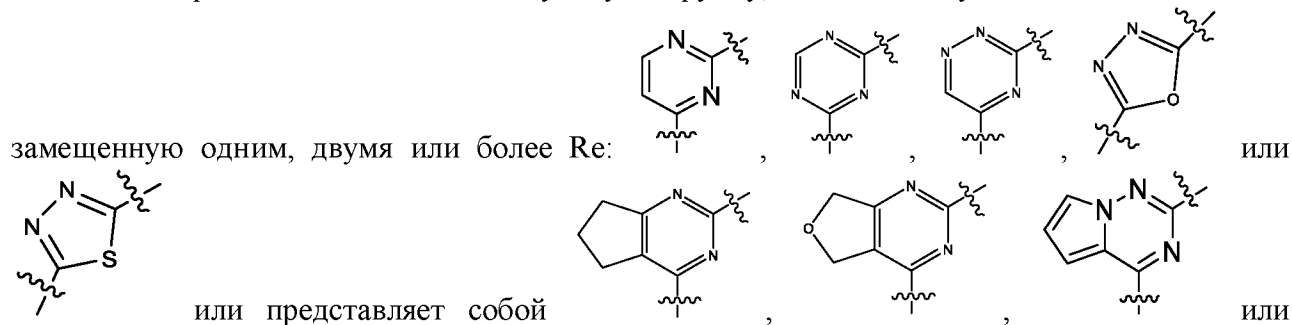
4. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-3, где Y представляет собой метил, этил, пропил, бутил, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NHCH}_2(\text{CH}_2)_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ или -

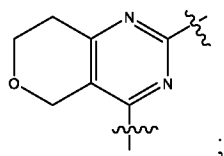
15 OCH_2CH_3 ;

предпочтительно кольцо A и кольцо B образуют конденсированное кольцо следующим образом:



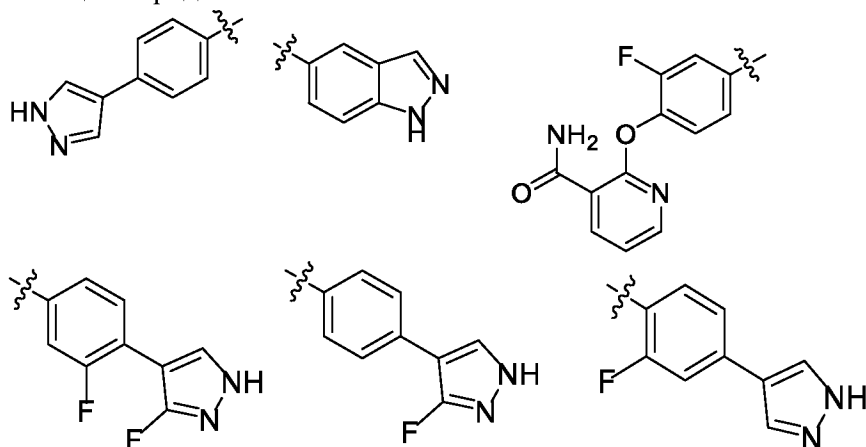
20 кольцо D представляет собой следующую группу, незамещенную или необязательно



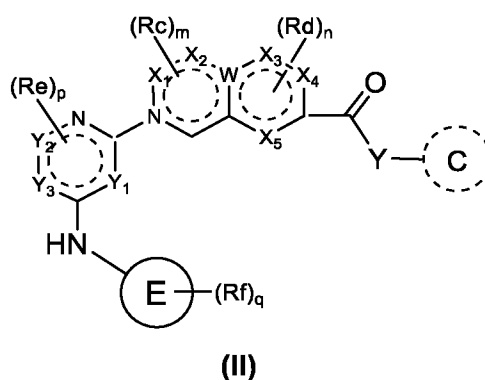


Z представляет собой -NH-;

кольцо E представляет собой



5. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-4, где формула I дополнительно выбрана из следующей формулы II:



15 где W выбран из N и C;

двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

каждый из X_1 , X_3 и X_5 независимо выбран из N и C, и X_1 , X_3 и X_5 не являются N одновременно;

X_2 и X_4 выбраны из C и химической связи;

X_3 выбран из N и C;

Y_1 выбран из N, O и S;

Y_2 выбран из C, N и химической связи;

Y_3 выбран из N и C;

5 Y_2 и Y_3 не являются N одновременно;

m составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

n составляет 0, 1, 2 или 3;

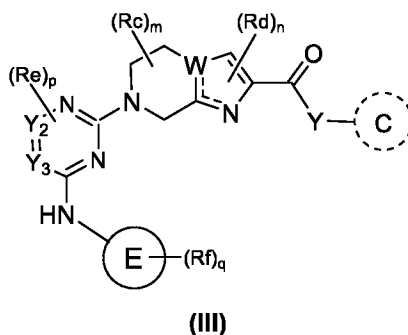
p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

10 другие группы являются такими, как определено в любом из пп. 1-4.

6. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-4, где формула I

15 дополнительно выбрана из следующей формулы III:



где W выбран из N и C;

20 двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

каждый из Y_2 и Y_3 независимо представляет собой C или N, и Y_2 и Y_3 не являются N одновременно;

m составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

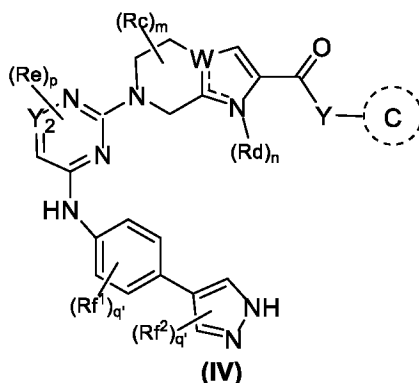
25 n составляет 0, 1, 2 или 3;

p составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

q составляет 0, 1, 2, 3 или 4;

другие группы являются такими, как определено в любом из пп. 1-4.

7. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-4, где формула I
- 5 дополнительно выбрана из следующей формулы IV:



где W выбран из N и C;

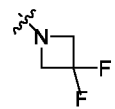
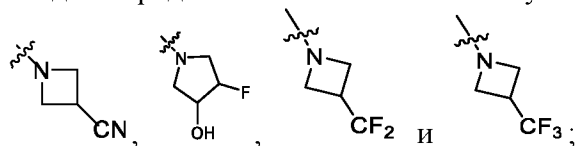
Y_2 выбран из N и C;

- 10 двойная линия, состоящая из сплошной линии и пунктирной линии, изображает одинарную связь или двойную связь;

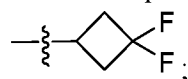
Y представляет собой химическую связь, -NH-, или -N(C₁₋₆ алкил)-, или -NH(C₁₋₆ алкил);

C₁₋₆ алкокси в «-N(C₁₋₆ алкиле)- или -NH(C₁₋₆ алкиле)» является незамещенным или необязательно замещенным одним, двумя или более галогенами;

- 15 когда Y представляет собой химическую связь,  выбран из следующих групп:



когда Y представляет собой -NH- или -N(C₁₋₆ алкил)-,  выбран из следующей группы



когда Y представляет собой -N(C₁₋₆ алкил),  отсутствует;

- 20 R_c и R_d являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из C₁₋₆ алкила;

R_e выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно замещенных одним, двумя или более R_s: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂

арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или когда присутствуют по меньшей мере два Re, два соседних Re совместно с кольцевым атомом, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

- 5 Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Rf¹ и Rf² являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из Rf, определенного выше, предпочтительно каждый из них независимо выбран из галогена, CN и OH;

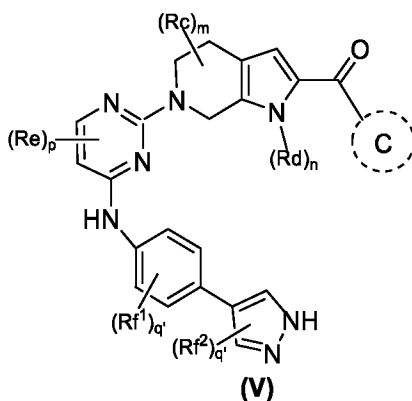
- 10 m составляет 0, 1 или 2;

n составляет 0, 1 или 2;

p составляет 0, 1 или 2;

каждый из q' при его наличии независимо представляет собой 0, 1 или 2.

- 15 8. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-4, где формула I дополнительно выбрана из следующей формулы V:

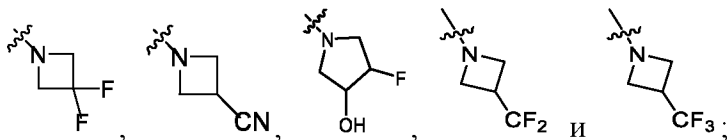


20

где



выбран из следующих групп:



Rc и Rd являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из C₁₋₆ алкила;

- 25 Re выбран из галогена, CN, OH и следующих групп, незамещенных или необязательно

замещенных одним, двумя или более Rs: C₁₋₆ алкила, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила, 3-6-членного гетероциклила и 5-12-членного гетероарила;

или когда присутствуют по меньшей мере два Re, два соседних Re совместно с кольцевым атомом, с которым они соединены с помощью связи, образуют C₃₋₆ циклоалкил, 3-6-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил;

Rs выбран из галогена, CN, OH, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₆₋₁₂ арила и 5-12-членного гетероарила;

Rf¹ и Rf² являются одинаковыми или различными, и каждый из них независимо выбран из Rf, определенного выше, предпочтительно каждый из них независимо выбран из галогена, CN и OH;

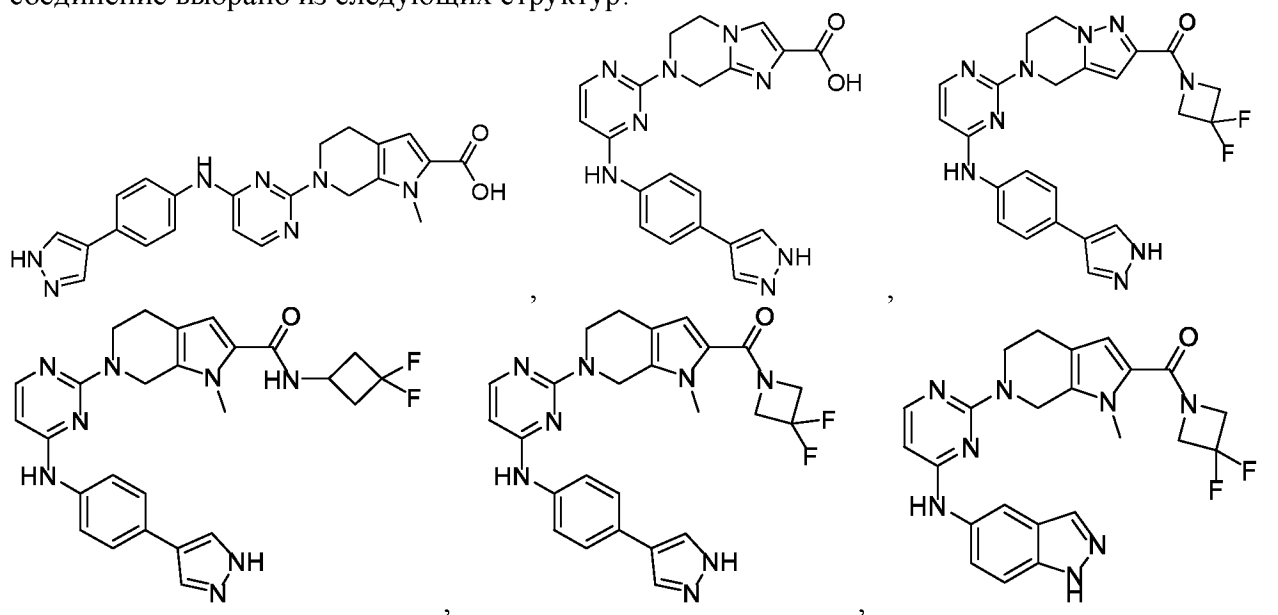
m составляет 0, 1 или 2;

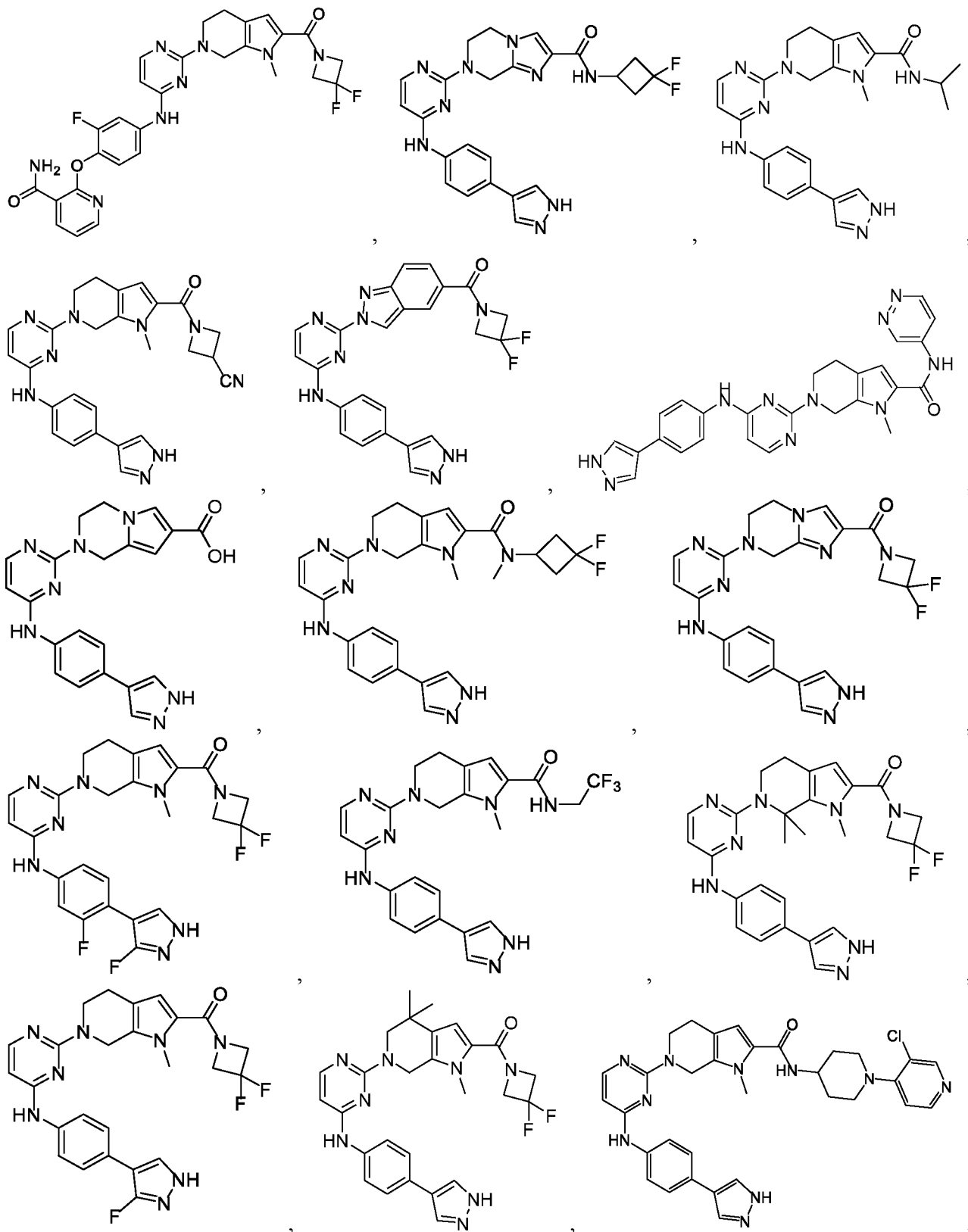
n составляет 0, 1 или 2;

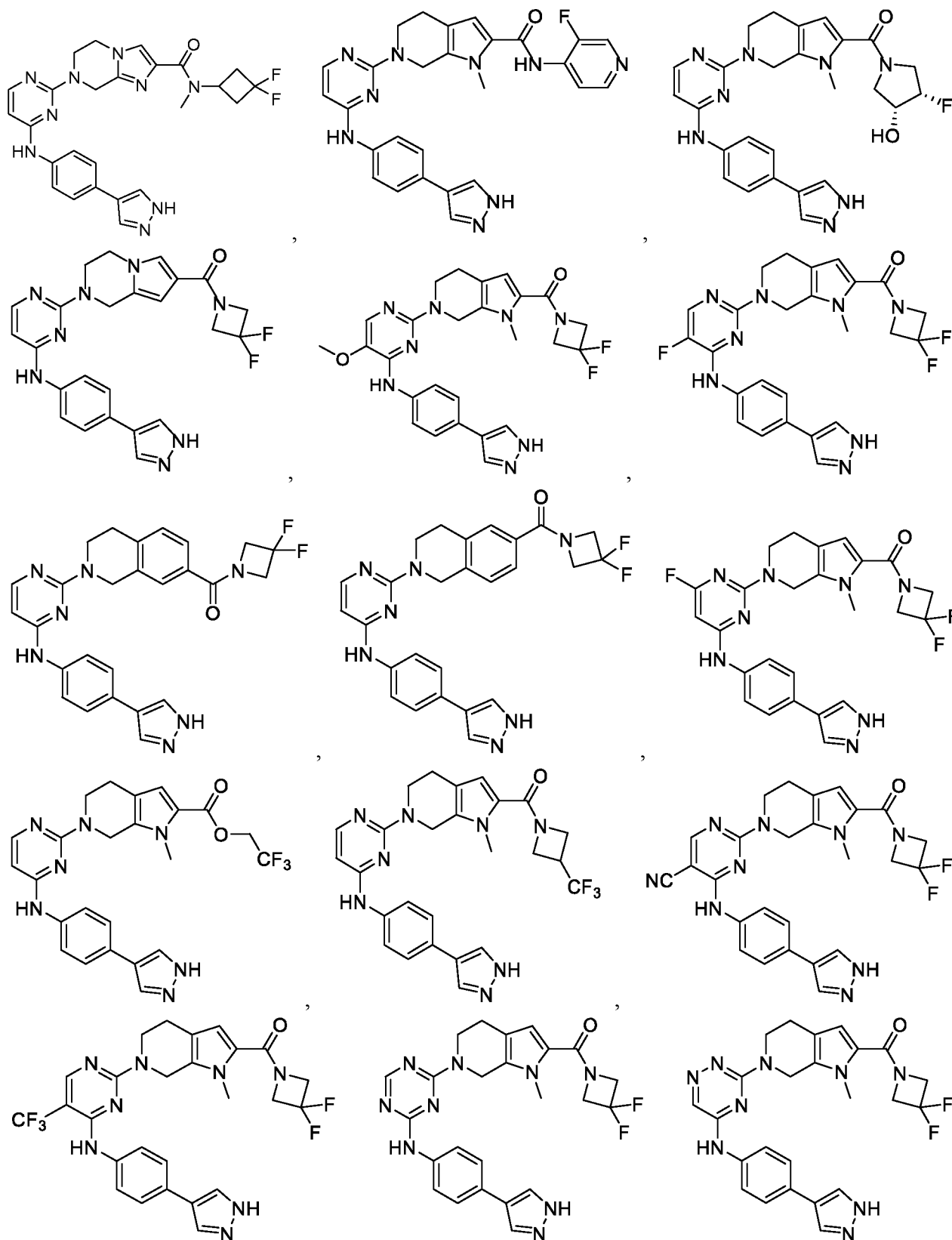
p составляет 0, 1 или 2;

каждый из q' при его наличии независимо представляет собой 0, 1 или 2.

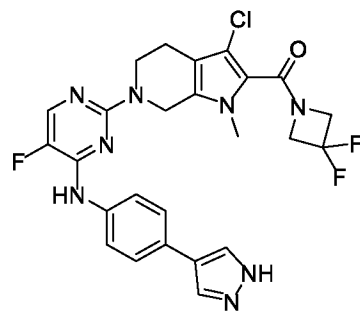
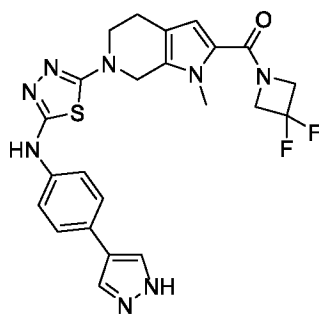
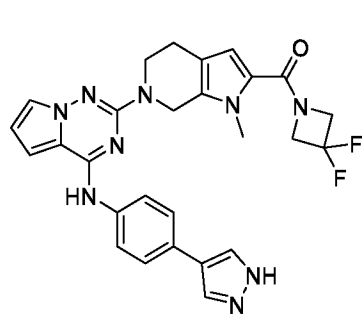
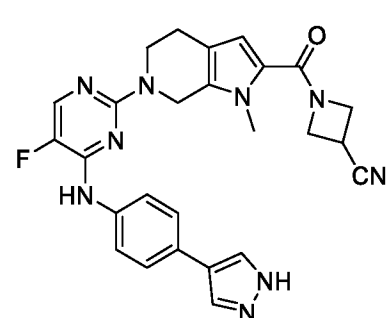
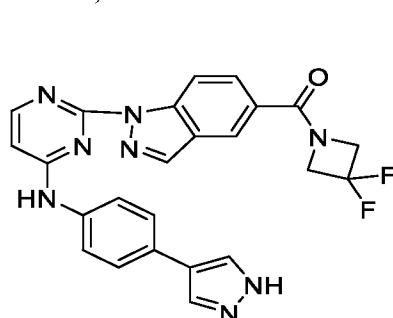
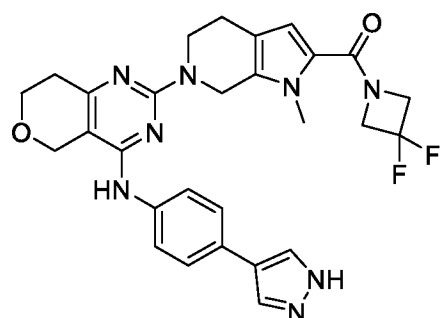
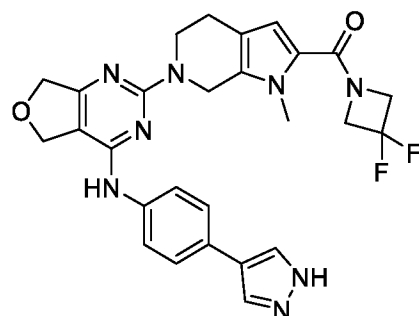
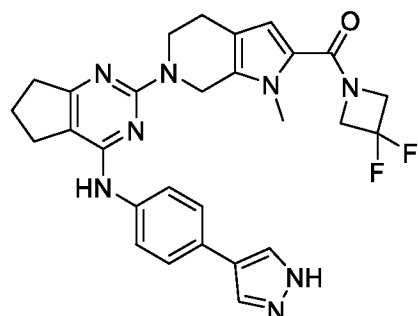
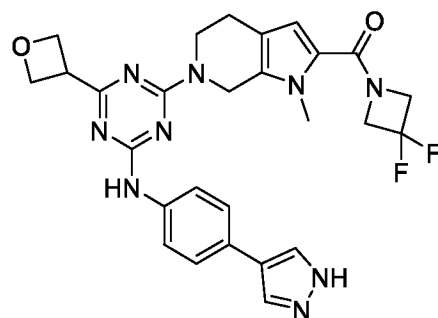
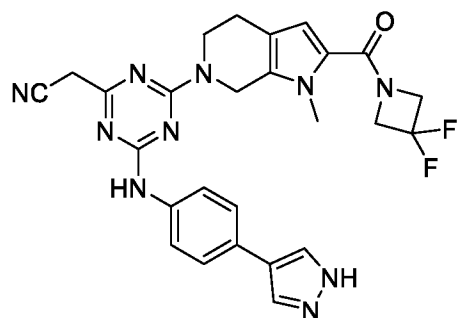
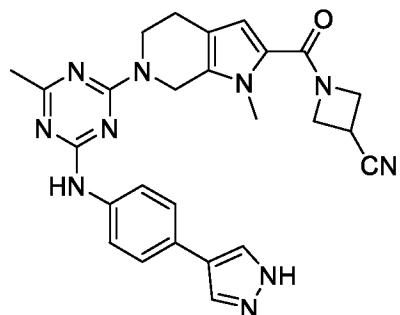
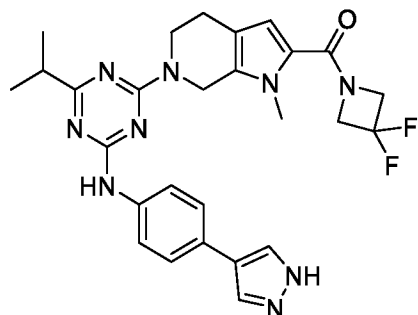
9. Соединение, представленное формулой (I), или его рацемат, стереоизомер, таутомер, изотопно меченное соединение, нитроксид, сольват, полиморф, метаболит, сложный эфир, фармацевтически приемлемая соль или пролекарство по любому из пп. 1-8, где указанное соединение выбрано из следующих структур:

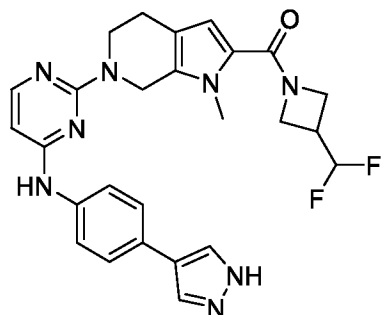




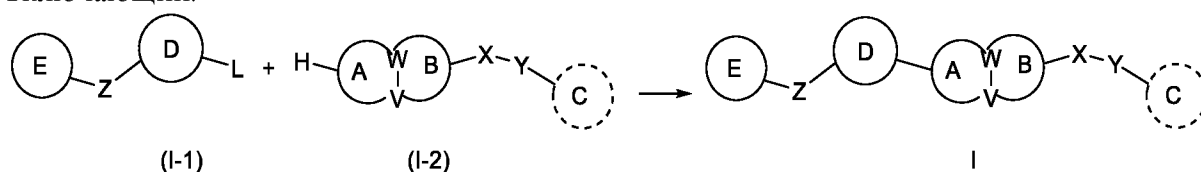








10. Способ получения соединения, представленного формулой (I), по любому из пп. 1-9, включающий:

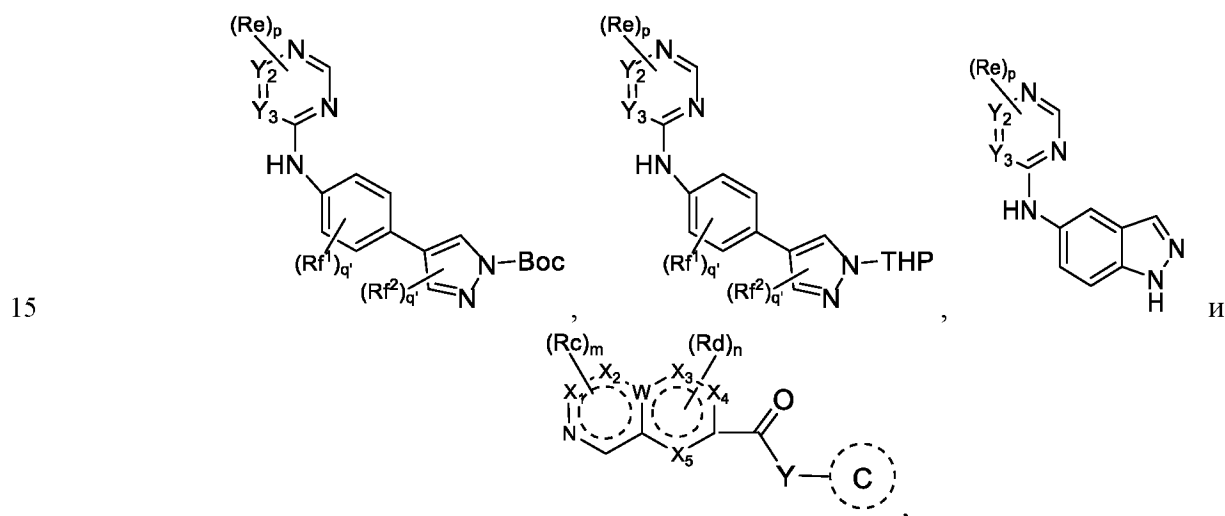


проведение реакции соединения, представленного формулой (I-1), с соединением, представленным формулой (I-2), с получением соединения, представленного формулой (I);

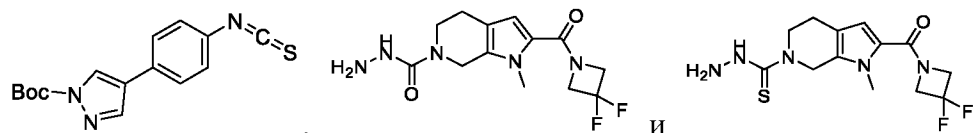
где кольцо A, кольцо B, кольцо D, , кольцо E, W, V, X, Y и Z являются такими, как определено в любом из пп. 1-4 выше;

10 L выбран из уходящих групп, таких как галоген.

11. Промежуточное соединение для получения соединения, представленного формулой (I), по любому из пп. 1-9, выбранное из следующих структур:



где каждая группа является такой, как определено в любом из пп. 1-9; или выбранное из следующих структур:



12. Применение по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и его рацемата, стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства по любому из пп. 1-9 для получения лекарственного средства, при этом указанное лекарственное средство представляет собой ингибитор протеинкиназы.

13. Применение по п. 12, где указанное лекарственное средство выполняет функцию регуляции Rho-киназы.

14. Применение по п. 12 или 13, где указанное лекарственное средство применяют для предотвращения или лечения одного или более заболеваний, вызванных высокой экспрессией ROCK или чрезмерной активацией ROCK;

предпочтительно указанное лекарственное средство применяют для предотвращения или лечения следующих заболеваний: сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, неврологических заболеваний, фиброзных заболеваний, глазных заболеваний, опухолей, артериальных тромботических нарушений, лучевого поражения, заболеваний органов дыхания, аутоиммунных заболеваний и т.д., включая атеросклероз, острый коронарный синдром, гипертензию, спазм сосудов головного мозга, церебральную ишемию, ишемический инсульт, рестеноз, заболевание сердца, сердечную недостаточность, гипертрофию сердца, ишемически-реперфузионное повреждение миокарда, диабет, диабетическую нефропатию, рак, дегенерацию нейронов (периферических или центральных), заболевания, связанные с повреждением нервов, повреждение спинного мозга, эректильную дисфункцию, агрегацию тромбоцитов, агрегацию лейкоцитов, глаукому, глазную гипертензию, астму, остеопороз, фиброз легких (такой как идиопатический фиброз легких), фиброз печени, фиброз почек, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), почечный диализ (стабильность эпителия), гломерулосклероз и дегенеративное воспаление нейронов.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединения, представленного формулой (I), и его рацемата,

стереоизомера, таутомера, нитроксида, изотопно меченного соединения, сольвата, полиморфа, метаболита, сложного эфира, фармацевтически приемлемой соли и пролекарства по любому из пп. 1-9.

- 5 16. Фармацевтическая композиция по п. 15, где указанная фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество; предпочтительно указанный вспомогательный материал выбран из по меньшей мере одного из следующих веществ: разрыхлителя, вещества, способствующего скольжению, смазывающего вещества, разбавителя, наполнителя, адгезива и красителя.